

ESTATINAS Y OSTEOPOROSIS. ¿UN NEXO ENTRE LA OSTEOPOROSIS Y LA ARTERIOESCLEROSIS?

J.M. QUESADA GÓMEZ

UNIDAD DE METABOLISMO MINERAL.
SECCIÓN DE ENDOCRINOLOGÍA.
HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA. CÓRDOBA.

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en los países occidentales: se estima que a partir de los 50 años, una mujer de raza blanca tiene aproximadamente un 40% de posibilidades de sufrir alguna fractura durante el resto de su vida, riesgo que también comparte un varón de la misma edad, aunque es sensiblemente menor, en concreto del 13%¹. La magnitud de esta epidemia es mucho más considerable si definimos la osteoporosis según criterios densitométricos, cuando aún no se ha producido la fractura, lo cual por otra parte sería lo ideal. Así, en la población española se estima que el 40% de las mujeres de más de 70 años y el 11,3% de los varones de la misma edad presentan esta enfermedad^{2,3}. La magnitud de esta epidemia es mucho más considerable si definimos a la osteoporosis según criterios densitométricos, cuando aún no se ha producido la fractura, lo cual por otra parte sería lo ideal. Así en la población española se estima que el 40% de las mujeres de más de 70 años y el 11,3% de los varones de la misma edad presentan esta enfermedad^{3,4}. Constituye un importante problema de salud pública por las consecuencias socioeconómicas que supone la morbi-mortalidad de ella derivada^{3,4}. La enfermedad aumenta con la edad, por lo que ha de tenerse en cuenta que para el año 2010 se prevé que la población mayor de 65 años aumentará en un 30% y los mayores de 80 años en un 50%², lo que hace imprescindible darle una respuesta preventiva y terapéutica. Fruto de este reto ha sido, en la última década, una explosión de conocimientos sobre la fisiopatología de la osteoporosis⁵, en paralelo con el desarrollo de técnicas densitométricas para la medida de la masa ósea y la predicción del riesgo de fractura⁶. Esta mayor facilidad para el diag-

nóstico y el pronóstico supone un desafío para el clínico, obligado a que los conocimientos teóricos y los recursos diagnósticos se acompañen de una respuesta preventiva y terapéutica eficaz de la osteoporosis. En la actualidad, el manejo terapéutico se sustenta en la suplementación con calcio y vitamina D, en el empleo de fármacos antirresortivos, como la calcitonina, los bisfosfonatos, los estrógenos y, recientemente, el raloxifeno (modulador selectivo del receptor estrogénico). El empleo de estos agentes está avalado por la evidencia de ensayos clínicos controlados, que demuestran el aumento de la masa ósea y/o la reducción de la tasa de fracturas osteoporóticas⁷.

En los pacientes con osteoporosis establecida, existe un importante desequilibrio entre la resorción y la formación ósea, lo que conlleva una pérdida, a veces de hasta el 50% de masa ósea, en lugares críticos del esqueleto, con una marcada destrucción de la microarquitectura⁵. Por ello, un objetivo prioritario de la investigación farmacológica es la obtención de medicamentos anabolizantes, que estimulen la formación de nuevo hueso, reparando tales alteraciones microestructurales.

En contraste al éxito de tratamientos antirresortivos en la década pasada, la aplicación de tratamientos anabolizantes que aumenten de modo importante la masa ósea ha sido más lenta⁸.

El fluoruro sódico, un agente prometedor al comienzo de los noventa, tiene una aplicación limitada, entre otras razones por su escaso margen terapéutico, sus efectos adversos sobre el riesgo de fracturas no vertebrales y la controversia que existe por su posible acción negativa sobre la integridad ósea⁹.

La hormona paratiroidea (PTH), administrada a dosis bajas e intermitentes, in-

duce un aumento en la formación que supera a la resorción, produce un aumento de la masa ósea y mejora la microarquitectura ósea y la resistencia mecánica, con lo que reduce la tasa de fracturas con gran seguridad¹⁰, pero tiene la gran limitación práctica de que ha de ser administrada por vía parenteral.

En este escenario terapéutico, recientemente se ha puesto de manifiesto que los bisfosfonatos más potentes, los nitrogenados, que presentan una gran afinidad para el hueso y en concreto aún más para la superficie de resorción ósea, ejercen sus efectos en la ruta metabólica del mevalonato. Inhiben la actividad de determinadas enzimas, por ejemplo el alendronato, la farnesilpicrofosfato sintetasa y risedronato y pamidronato, además de la geranil picrofosfato sintetasa y la isopentil picrofosfato isomerasa, bloqueando la producción de ciertos compuestos isoprenoides, que se sintetizan a lo largo de esta vía metabólica. Entre ellos son especialmente importantes el geranilgeranilpicrofosfato y el farnesilpicrofosfato, necesarios para la prenilación postraduccion de pequeñas glutamiltranspeptidasas (GTP), tales como Ras, Rho, Rac y Rab, necesarias para la correcta función osteoclástica¹¹⁻¹³.

Con el proceso de prenilación, estas proteínas adquieren una cadena lipídica, que las ancla a la membrana celular del osteoclasto, gobernando la organización citoesquelética, la estructura laminar del núcleo, el borde en cepillo, el tráfico de membrana, el transporte vesicular, la endocitosis, el mantenimiento y proliferación celular y defendiéndolas de la apoptosis¹¹⁻¹³.

Los bisfosfonatos nitrogenados inhiben la prenilación de las GTP, el reclutamiento y la diferenciación osteoclástica, la actividad funcional antirresortiva y disminuyen la vida media del osteoclasto mediante apop-

tos, impidiendo la resorción ósea¹¹⁻¹³, lo cual resulta en un aumento en la masa ósea, la mineralización, con aumento en la resistencia ósea, que conduce a una disminución de las fracturas osteoporóticas¹⁴.

Las estatinas son una clase farmacológica que se introdujo para el tratamiento de la hipercolesterolemia, actúan sobre la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG Co-A) reductasa, inhibiendo la síntesis de mevalonato y limitando su ruta metabólica e induciendo *upregulation* de los receptores LDL hepáticos, han demostrado que su eficacia bioquímica se acompañaba de una reducción en el desarrollo de episodios coronarios, tanto en prevención primaria como secundaria¹⁵.

Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que su efecto no se limita a descender los niveles de lípidos plasmáticos, sino que como consecuencia de la inhibición de síntesis de mevalónico sustrato de otros compuestos isoprenoides, las estatinas tienen un amplio espectro de efectos pleiotrópicos, algunos no relacionados directamente con su efecto lipídico¹⁶. Entre ellos merecen destacarse su acción sobre los mecanismos hemostáticos, inhibición de la migración y proliferación de células musculares lisas, modificación de la activación monocitaria o reducción de la oxidación de las LDL, aumento de las acciones mediadas por óxido nítrico sobre la disfunción endotelial y la expresión de endotelina-1, inhibición de la proliferación celular con acciones anticarcinogénicas e inmunomoduladoras¹⁶.

En este contexto, uno de los efectos recientemente descrito, no relacionados con el sistema vascular, que se ha puesto en evidencia es su acción sobre el hueso. Si se recuerda el comentario antes dicho sobre el mecanismo de acción de los bisfosfonatos nitrogenados, y conociendo que las estatinas inhiben la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG Co-A) reductasa, disminuyendo la síntesis de mevalonato, sustrato de metabolitos formados a continuación de su ruta metabólica, por lo cual inhibiendo la formación de geranilgeranil-pirofosfato, induce la apoptosis en osteoclastos, líneas celulares de macrófagos (J744, etc.), o mieloma humano¹¹⁻¹³.

La apoptosis inducida por estatinas produce una disminución del 30% en el número de osteoclastos por unidad de su-

Fracturas	Nº estudios	Nº sujetos	Nº usuarios estatinas	Nº fracturas	RR (IC)
Cadera	8	151.500	9.946	2.814	0,43 (0,25-0,75)
No columna	6	58.621	2.893	7.384	0,66 (0,55-0,88)

perficie ósea, disminuyendo intensamente la resorción ósea, como se ha demostrado tanto *in vitro*, como *ex vivo*, que se inhibe al administrar a los cultivos celulares mevalonato o geranilgeranil^{11-13,18,19}.

Pese a que las estatinas no tienen la gran avidez por el hueso que presentan los bisfosfonatos, y a pesar de su elevada captación selectiva por el hígado¹⁷, cabría esperar que mostraran eficacia como fármacos antiosteopóroticos, por lo cual en los últimos años se está produciendo una activa investigación para evaluar, mediante estudios *in vitro* o *ex vivo*, los posibles mecanismos de acción de las estatinas, sobre el hueso.

Casi secuencialmente a la descripción de su acción sobre los osteoclastos, Mundy describió que las estatinas, lovastatina, mevastatina, fluvastatina, sinvastatina y sobre todo la cerivastatina (100 veces más potente que las anteriores), pero no la pravastatina¹⁸, producían un incremento de la transcripción del gen de la proteína ósea morfogénica-2 (BMP-2) de un modo dosis dependiente; además las estatinas incrementan dramáticamente tanto la expresión de ARNm de BMP-2 (pero no de BMP-4), como la producción proteica cuantificada por ELISA, de modo dosis dependiente¹⁸⁻²⁰.

Los metabolitos de la HMG Co-A reductasa, tales como el mevalonato, geranil pirofosfato, farnesil pirofosfato y geranilgeranilpirofosfato, bloquean la actividad osteoformadora de las estatinas (como inhibían su acción anteapoptótica, lo que indica que las estatinas aumentan la formación ósea inhibiendo la enzima HMG Co reductasa).

La BMP-2 pertenece a la superfamilia del *transforming growth factor* β (TGF- β) y es un factor de crecimiento que induce la proliferación, diferenciación y maduración de los osteoblastos²¹, con lo que contribuiría al aumento en la formación de hueso nuevo. De hecho, en cultivos de calota murina, las estatinas evaluadas, lovastatina, sinvastatina, fluvastatina y mevastatina,

aumentan (dos o tres veces) la formación de nuevo hueso, y el número de osteoblastos en diversos estadios evolutivos, de modo dosis tiempo dependiente, de manera semejante al efecto producido por la BMP-2 y el factor estimulante del crecimiento de los fibroblastos-1 (FGF-1)^{18,19}.

La inyección subcutánea de estatinas en la región calvaria del ratón produce un incremento de un 30%-60% en la formación de hueso nuevo en menos de una semana de tratamiento^{18,19}, también comparable a los efectos producidos por la BMP-2 y el FGF-1, sin los efectos inducidos por éste sobre tejido subcutáneo.

La administración en la alimentación, a ratas intactas, inmediatamente o bastante tiempo después de la ovariectomía, de lovastatina o sinvastatina, a dosis de 50-10 mg/kg, producía incremento marcado del hueso cortical, trabecular (25%-96 %), y perióstico asociado con aumentos en las tasas de formación ósea y aposición mineral, en paralelo con una marcada disminución del número de osteoclastos y la resorción ósea^{18,19}.

Las estatinas no producen alteraciones estructurales del hueso y aumentan la resistencia del hueso trabecular^{22,23}; la administración de cerivastatina a dosis de 0,1 mg/kg/día (equivalente a 0,4 mg en humanos), produce efectos semejantes²⁴.

Estas características sugieren que las estatinas administradas oralmente pueden ser suficientemente biodisponibles y ejercer sus acciones en hueso de modo semejante al hígado, aumentando la masa ósea mediante un complejo mecanismo, principalmente mediante su acción anabólica y una reducción asociada en el número de osteoclastos, confirmando también un interesante efecto antirresortivo^{25,26}; por lo que se comenzó a evaluar a través de estudios observacionales si las estatinas aumentan la densidad mineral ósea y disminuyen el riesgo en pacientes previamente tratados con estos fármacos.

Bauer et al²⁷ presentaron datos de dos estudios observacionales: *Study of Osteoporosis*

tic Fractures (SOF) y el *Fracture Intervention Trial* (FIT) en el congreso de la *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) celebrado en San Louis (EE.UU.) en 1999, donde se observó que la tendencia de la densidad mineral ósea (DMO) de la cadera era entre un 0,2% a un 1,1% en pacientes que empleaban estatinas en comparación con otros agentes hipolipidémicos, y la incidencia de fracturas era más baja, pero no estadísticamente significativa.

El impacto de las estatinas sobre la DMO ha sido evaluado por Chung et al²⁸ en pacientes diabéticos tipo 2, después de ajustar para edad, sexo, índice de masa corporal, hemoglobina glucosilada y niveles de glucemia, evidenciando que después de 14 meses de tratamiento en 36 pacientes tratados con estatinas frente a 33 pacientes no tratados, un 31% de los primeros experimentaron un aumento de más de un 2% de DMO en columna lumbar frente a un 16% en los segundos; en fémur total el incremento de la DMO superior al 2% fue de 31 frente a 9% respectivamente.

Este efecto fue más importante en los pacientes varones que tomaban estatinas, los cuales aumentaban la DMO en un 4% en cuello femoral y en un 1% en columna lumbar, mientras que los varones que no precisaban este tratamiento disminuían la DMO en un 1% y 2% en las mismas localizaciones. Edward et al²⁹ en un estudio caso-control evidencian en mujeres menopáusicas que las que tomaban estatinas en el momento de efectuar el estudio densitométrico presentaban una masa ósea un 10% más alta que las que no tomaban estatinas, tanto en columna como en cadera y sus diferentes áreas anatómicas estudiadas, y si se ajustaba en función de diversos confundentes importantes como empleo o no de tratamiento hormonal sustitutivo, tabaco, peso o edad.

Dos estudios caso-control publicados en *JAMA*, de Meier et al³⁰ y Wang et al³¹, demuestran que tanto hombres como mujeres que toman estatinas tienen un menor riesgo de fracturas que los que no las toman.

Meier et al³⁰, en un estudio caso control empleando el *General Practice Research Data Base* del Reino Unido, evidencian que el riesgo de fractura es un 45% menor cuando se considera cualquier tipo de fractura

y un 88% menor para las fracturas de cadera en concreto; mientras que Wang³¹ en otro estudio caso-control empleando una base de datos de reembolso por asistencia farmacéutica del Medicare y Medicaid de EE.UU., comunican una disminución de un 50% del riesgo de fractura en pacientes que habían tomado estatinas al menos 180 días antes del estudio (*odds ratio* 0,5; intervalo de confianza [IC] del 95% 0,40-0,82), incluso después de controlar variables como raza, estatus, empleo de medicamentos psicoactivos, estrógenos o tiazidas, enfermedad isquémica, cáncer y diabetes, la disminución del riesgo de fractura de cadera era mayor, al aumentar el tiempo de tratamiento; si el tratamiento se había efectuado al menos desde tres años antes, la *odds ratio* pasaba a ser de 0,57 (con un IC de 0,40-0,82). La disminución del riesgo de las fracturas de cadera disminuye progresivamente con el tiempo de empleo del fármaco. No se evidenció que la utilización de fármacos hipolipidémicos no estatinas se asociara con la disminución del riesgo de fracturas.

Poco después, Chang et al³² publican en *Lancet* datos semejantes, en 928 casos y 2.747 controles en los cuales, comparando mujeres que no tenían registro de toma de estatinas en los dos años previos con aquellas con más de 13 dispensaciones de estatinas, se producía en éstas una disminución en el riesgo de las fracturas osteoporóticas (*odds ratio* 0,48; IC: 0,27-0,83), no existiendo modificación del riesgo de fractura osteoporótica cuando se producían menos de 13 dispensaciones de estatinas o se administraban otros agentes hipolipidémicos.

Los incrementos de masa ósea no parecen ser suficientemente grandes para justificar la importante disminución del riesgo de fracturas osteoporóticas. Puesto que las estatinas producen un aumento de hueso perióstico, e incrementan su anchura, se podría justificar así el incremento de resistencia, aparentemente mayor del derivado sólo del aumento de masa ósea³³.

Desafortunadamente, los más recientes estudios observacionales publicados, incluyendo un reanálisis de *General Practice Research Data Base* del Reino Unido³⁴⁻³⁶, no confirman estos prometedores hallazgos. Reid et al³⁴, evalúan el efecto de la pravastatina en el estudio LIPID, donde se

estudian 9.014 pacientes (17% mujeres) con enfermedad isquémica miocárdica; donde se asignan al azar dos grupos, uno al que se le administra pravastatina 40 mg diarios y otro al que se administra placebo. No se evidenció ningún efecto de esta estatina sobre el riesgo de fracturas totales, tanto si precisó hospitalización (HR 1,05 [IC: 0,80-1,37], que calculado como RR es de 0,77 [0,34-1,75], como si no precisaron de hospitalización, ni en el riesgo de fractura en cada localización por sí mismo. Van Staa et al³⁵, en un estudio caso-control, realizaron un reanálisis de datos del *General Practice Research Data Base* del Reino Unido incluyendo un mayor número de casos (81.880 pacientes, mayores de 50 años) no encuentran una disminución del riesgo de fractura para cualquier localización inducido por las estatinas prescritas habitualmente en su conjunto (sinvastatina, pravastatina, atorvastatinas) a las dosis establecidas (*odds ratio* 1,01; IC: 0,88-1,16), considerando las diversas localizaciones anatómicas, antebrazo, cadera, vértebras, de modo independiente: 1,01 (IC: 0,8-1,27), 0,59 (0,31-1,13), 1,15 (IC: 0,62-2,14). Tampoco evidencian tiempo o dosis efecto de las estatinas en la prevención de las fracturas³⁵.

Datos preliminares publicados del estudio *Women's Health Initiative Observational Study* (WHI-OsS)^{36,37}, comparan las tasas de fracturas de un elevado número de pacientes (7.847) que emplean estatinas frente a 85.876 pacientes que no emplean estatinas, sin encontrar efecto protector de éstas para la cadera, RH: 0,98 (IC: 0,60-1,62), para el antebrazo 0,85 (IC: 0,68-1,08), o para el resto de las fracturas, RH: 1,0 (IC: 0,90-1,12).

El estudio WHI tampoco consigue encontrar diferencias en el riesgo de fractura con tratamientos prolongados con estatinas (> 3 años), comparado con mujeres que no son tratadas con estatinas; la estratificación por el empleo de tratamiento hormonal sustitutivo no reveló cambios significativos^{36,37}.

El metaanálisis de estos estudios presentado por Bauer en el congreso conjunto de la IBMS y la ECTS celebrado recientemente en Madrid, para determinar la relación entre el uso de estatinas y el riesgo de fracturas en cadera y en otras localizaciones distintas de la columna³⁸ cuando se

incluyen los datos del WHI, los resultados de la fractura de cadera son heterogéneos, pero los resultados son semejantes a cuando se omiten; RR: 0,39 (IC: 0,27-0,58), es importante destacar que los datos conflictivos del GPRD no tienen un efecto apreciable sobre el conjunto de los resultados. Este metaanálisis de los 8 estudios observacionales apoya un efecto protector de las estatinas sobre las fracturas de cadera y de fracturas distintas de la columna³⁸.

Pero la hipótesis de un efecto positivo de las estatinas sobre la osteoporosis aún exige un amplio esfuerzo de investigación para su confirmación, con nuevos estudios observacionales y, sobre todo, ensayos clínicos en sujetos con riesgo de fractura.

Además del efecto óseo directo de las estatinas, en los últimos años se está acumulando información de que su acción podría ser indirecta y estar mediada a través del propio metabolismo del colesterol; existen datos indicativos de que puede existir una importante interconexión directa entre metabolismo lipídico, remodelado óseo y desarrollo de arterioesclerosis.

Así, los pacientes con menor densidad ósea tienen mayores concentraciones de lípidos plasmáticos y en ellos la enfermedad vascular, coronaria y cerebral es más frecuente y severa^{39,40}. De esta manera, los lípidos podrían intervenir tanto en el desarrollo de la osteoporosis como en la calcificación de las lesiones de la pared vascular. Se cree que la reducción de calcio en la placa, como consecuencia del tratamiento hipolipidemiante, se produciría al disminuir la acumulación de lípidos oxidados en la pared vascular⁴². Algo similar sucedería en el hueso, ya que existen algunos trabajos que demuestran que los lípidos se acumulan en el tejido óseo, alrededor de los vasos, tanto en animales como en pacientes con osteoporosis⁴².

Puesto que los osteoblastos inmaduros se localizan inmediatamente debajo de la matriz subendotelial, dicha acumulación de lípidos podría inhibir su diferenciación. Además, los lípidos oxidados inducen, en el endotelio, la expresión de factores quimiotácticos para los monocitos y de MCSF, un inductor potente de la diferenciación de los osteoclastos⁵. Esto permite sugerir que los lípidos oxidados podrían,

asimismo, promover la resorción de hueso, favoreciendo el reclutamiento y diferenciación de precursores de los osteoclastos⁴².

Para más interés de esta hipótesis lipídica de la osteoporosis, los bisfosfonatos, que actúan en la vía de la síntesis de colesterol, inducen de manera congruente, sorprendente, un descenso plasmático de colesterol LDL y un aumento de colesterol HDL en humanos⁴³. Además, reducen el desarrollo de arterioesclerosis en conejos⁴⁴, lo que plantea directamente la posibilidad de que su efecto óseo dependa de su acción hipolipidemiante. De modo similar, el efecto de las estatinas sobre el hueso podría atribuirse a su acción hipolipidemiante, al inhibir el efecto deletéreo del cúmulo óseo de lípidos. En apoyo de esta teoría se debería de demostrar que cualquier hipolipidemiante tiene un efecto beneficioso sobre el hueso, lo que no se ha confirmado con moléculas de clase distintas a las estatinas³⁰. Esta incongruencia tiene una razonable explicación en el pequeño tamaño de las poblaciones estudiadas para analizar dicha acción, así como por el bajo riesgo de fracturas y el menor efecto hipolipidemiante de los fármacos utilizados³¹.

En conclusión, no cabe duda de que existe una interrelación entre aterotrombosis, osteoporosis y metabolismo lipídico. Estos hechos están sustentados, tanto en estudios experimentales como en estudios clínicos. Estos últimos vienen a indicar un llamativo efecto beneficioso de las estatinas sobre el riesgo de fracturas, sin que tengamos aún evidencias sobre ciertos hechos importantes que se tendrán que abordar en los próximos años. Entre ellos es prioritario establecer si dicho beneficio es exclusivo de dicha clase farmacológica y si el efecto es similar con el empleo de las distintas estatinas, para lo que se exige el desarrollo de estudios aleatorizados y doble ciego con distintos fármacos. Se deberá estudiar, asimismo, si hay relación entre la gravedad de la hipercolesterolemia, su tiempo de evolución y la gravedad de la enfermedad ósea, en paralelo con lo que sucede con la enfermedad vascular. Además, de modo complementario, se deberá abordar si el beneficio de las estatinas sobre la hiperlipidemia y la enfermedad vascular es proporcional y paralelo. Final-

mente, resulta muy atractivo desentrañar el mecanismo de acción de las estatinas sobre el hueso, estableciendo si su efecto es primario o si está mediado por su acción sobre el metabolismo lipídico. En los próximos años asistiremos a la solución de tan intrigantes y atractivas cuestiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Melton III LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long-term fracture risk prediction with bone mineral measurements made at various skeletal sites. *J Bone Miner Res* 1991;6(supl1):S136.
2. Cannata Andía J, Díaz López JB, Naves Díaz M, Gómez Alonso C. Epidemiología de la osteoporosis. En: Quesada JM editor. Barcelona: Edikamed 1998;21-38.
3. Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton III LJ. Medical Expenditures for the Treatment of Osteoporotic Fractures in the United States in 1995: Report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12:24-35.
4. Díez A. Repercusión socioeconómica de la osteoporosis. En: Rapado A et al, editor. Osteoporosis una guía para profesionales de la salud. Madrid: Monografía del fondo editorial de FHO-EMO. 1997;11-20.
5. Manolagas SC. Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115-37.
6. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, Dawson A, Dere W. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone* 2000;27:585-90.
7. Dawson-Hughes B. Pharmacologic treatment of postmenopausal osteoporosis. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. (4th ed). En: Favus MJ editor. Lippincott Williams & Wilkins, 1999;283-8.
8. Rosen CJ. Emerging anabolic treatment for osteoporosis. *Rheumatic disease clinics of North America* 2001;27:215-33.
9. Kleerekoper M. The role of fluoride in the prevention of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:2441-52.
10. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster J-Y et al. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
11. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Russell RGG, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998;13:581-9.
12. Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL et al. The pharma-

- cology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res* 1999;14 Suppl 2:53-75.
13. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Masarachia PJ, et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:133-8.
14. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999;25:97-106.
15. Herbert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality: an overview of randomized trials. *JAMA* 1997;278:313-21.
16. Davignon J, Laaksonen R. Low-density lipoprotein-independent effects of statins. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:6543-59.
17. Hamelin BA, Turgeon J. Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends Pharmacol Sci* 1998;19:26-37.
18. Garret IR, Escobedo A, Esparza J, Mundy GR. Cerivastatin increases BMP-2 expression in vivo and bone formation in concentration of two orders of magnitude lower than other statins. *J Bone Miner Res* 1999;14(suppl. 1):S180.
19. Mundy GR, Garrett IR, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999;286:1946-50.
20. Sugiyama M, Kodama T, Konishi K, Abe K, Asami S, Oikawa S. Compactin and simvastatin, but not pravastatin, induce bone morphogenetic protein-2 in human osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;271:688-92.
21. Yamaguchi A, Toshihisa Komori T, Tatsuo Suda T. Regulation of Osteoblast Differentiation Mediated by Bone Morphogenetic Proteins, Hedgehogs, and Cbfa1. *Endocrine Reviews* 1999;21:393-411.
22. Oxlund H. Simvastatin given perorally increases de cortical bone formation rate in adult rats. *J Bone Miner Res* 1999;14(suppl. 1):S313.
23. Oxlund T, Andreassen T. Simvastatin Given per Orally to Adult Rats Increases the compressive Strength of Vertebral Bodies. *J Bone Miner Res* 2000;14(suppl. 1):M386.
24. Bowman B, Lyga A, Bagi CM, Miller SC, Ranges GE, Carley W. Cerivastatin increases cortical bone formation in OVX rats. *J Bone Miner Res* 2000;14(Suppl. 1):M390.
25. Rogers MJ. Statins: lower lipids and better bones? *Nat Med* 2000;6:21-3.
26. Toledano JE, Partridge NC. Statins: Not Just for Cholesterol? *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2000;11:255-6.
27. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, Black DM, Cauley JA, Harris F, et al. Statin use, bone mass and fracture: an analysis of two prospective studies. *J Bone Miner Res* 1994;14(Suppl. 1):S179.
28. Chung YL, Lee MD, Lee SK, Kim HM, Fitzpatrick LA. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1137-42.
29. Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet* 2000;24355:2218-9.
30. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures *JAMA* 2000;283:3205-10.
31. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000;283:3211-6.
32. Chang KA, Andrade SE, Boles M, Buist DS, Chase GA, Donahue JG et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000;355:2185-8.
33. Cummings SR, Bauer DC. Do statins prevent both cardiovascular disease and fracture? *JAMA* 2000;283:3255-7.
34. Reid IR, Hague W, Emberson J, Baker J, Tonkin A, Hunt D et al. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study. *Lancet* 2001;357:509-12.
35. Van Staa TP, Wegman S, de Vries F, Leufkens B, Cooper C. Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 2001;285:1850-55.
36. LaCroix AZ, Cauley JS, Jackson R et al. Does statin use reduce risk of fracture in postmenopausal women? Results from the Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS). *Jo Bone Miner Res* 2000;15 (Suppl 1):S155.
37. Gurwitz JH, LaCroix AZ, Platt R. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000;355:2185-8.
38. Bauer DC, Black DM, Van der Klift M. Statin use and fracture: a metaanalysis of 8 observational studies. *Bone* 2001;28 (supplement): S89.
39. Barengolts EI, Berman M, Kukreja SC, Kouznetsova T, Lin C, Chomka EV. Osteoporosis and coronary atherosclerosis asymptomatic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998;62:209-13.
40. Uyama O, Yoshimoto Y, Yamamoto Y, Kawai A. Bone changes and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Stroke* 1997;28:1730-2.
41. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998;339:1972-8.
42. Parhami F, Garfinkel A, Demer LL. Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2346-8.
43. Adami S, Braga V, Guidi G, Gatti D, Gerardi DA, Fracassi E. Chronic intravenous aminobiphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol. *J Bone Min Res* 2000;15:599-604.
44. Ramseier E. Untersuchungen über arteriosklerotische Veränderungen der Knochenarterien. *Virchow Arch Path Anat* 1962;336:77-86.