

OSTEOPOROSIS Y ARTERIOSCLEROSIS

C. VALERO DÍAZ DE LAMADRID Y J. GONZÁLEZ MACÍAS

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA. HOSPITAL UNIVERSITARIO
MARQUÉS DE VALDECILLA. SANTANDER.

Varios estudios epidemiológicos sugieren la relación entre masa ósea baja y enfermedad vascular. Los pacientes con osteoporosis tienen la mortalidad aumentada por enfermedad vascular. La asociación entre osteoporosis y arteriosclerosis podría aplicarse en parte por la presencia de factores patogénicos comunes a ambas enfermedades, por ejemplo la edad, el consumo de tabaco y el sedentarismo.

Several epidemiological studies have suggested a relationship between low bone mineral density (BMD) and vascular disease. Mortality has been shown as increased in osteoporotic patients, and specifically, mortality due to vascular diseases. The association between osteoporosis and atherosclerosis may be explained, at least in part, by several pathogenic factors common to both disorders, for instance, the age, tobacco consumption or a sedentary life-style.

INTRODUCCIÓN

Diversos estudios sugieren que existe una relación entre la osteoporosis y la arteriosclerosis, debido al aumento de mortalidad global, y específicamente por esta enfermedad, en personas con fracturas o con simple disminución de la masa ósea¹⁻¹². También la masa ósea se ha relacionado con el grado de calcificación aórtica o el riesgo de ictus. La posible asociación entre ambas enfermedades podría explicarse, al menos en parte, por la presencia de factores de riesgo en común como el envejecimiento, la depleción de estrógenos o el consumo de tabaco. Pero, además, recientemente se han implicado otros factores como la vitamina D, la osteoprotegerina o la leptina.

Con esta revisión queremos profundizar en el conocimiento de la posible asociación entre ambas enfermedades.

ESTUDIOS
EPIDEMIOLÓGICOS

MORTALIDAD Y OSTEOPOROSIS

Numerosos estudios describen un aumento de la mortalidad global, y específicamente por causa cardiovascular en personas con fractura vertebral. Un trabajo

publicado por Cooper et al¹ en individuos de ambos sexos encuentra en pacientes con fractura vertebral una reducción de la supervivencia a los 5 años del 0,81 (OR), y en concreto por causas cardiovasculares, del 0,30 (OR). Más recientemente, un trabajo cooperativo europeo² sigue una cohorte de personas con el diagnóstico radiológico de fracturas vertebrales y encuentra un riesgo de mortalidad para la población femenina con deformidades vertebrales de 1,9, y para la masculina del 1,3. Otro trabajo similar realizado por Kado et al³ en 9.575 mujeres mayores de 65 años, encuentra un aumento de la mortalidad por todas las causas de 1,23 veces en las que tienen fractura vertebral frente a las no fracturadas, incrementándose el riesgo con el número de fracturas. En este trabajo la fractura vertebral se asoció con mortalidad por cáncer y enfermedad pulmonar, pero no con mortalidad por infarto cerebral o enfermedad coronaria.

Un año más tarde Ensrud et al⁴ analizan la mortalidad y la hospitalización en 6.459 mujeres del estudio FIT (*Fracture Intervention Trial*), encontrando una *odds ratio* (OR) de 1,60 para mortalidad en las que tenían al menos una fractura vertebral (2.027) frente a las no fracturadas (4.432) y de 1,18 para hospitalización. El riesgo de muerte se incrementó con el número de fracturas vertebrales.

También la mortalidad está incrementada en personas con simple disminución de la masa ósea, sin la presencia de fractura. El primer trabajo sobre mortalidad de causa no traumática en mujeres con baja densidad mineral ósea (DMO), se realizó en el

año 1991 por Browner et al⁵ en 9.704 mujeres mayores de 65 años de edad. En él se observó que por cada DE que disminuía la DMO en el radio proximal, se incrementaba la mortalidad por todas las causas en 1,19 veces, y específicamente, la mortalidad por enfermedad cardiovascular en 1,22.

Johansson et al⁶, en estudios realizados en calcáneo, encuentran un aumento de mortalidad de 1,49 veces con el descenso en 1 DE en la DMO, que tras ajustar por diversas variables se mantenía en 1,23 veces en los varones y 1,19 veces en las mujeres. También von der Recke et al⁷ estudian la causa de muerte en 1.000 mujeres a las que se les había determinado el contenido mineral óseo (CMO) en el tercio distal del antebrazo, encontrando que las mujeres con menopausia inmediata (309) tenían un riesgo relativo (RR) de muerte por cualquier causa de 1,4 y de 2,3 por causas cardiovasculares, mientras que las mujeres con menopausia tardía (754) sólo tenían incrementada la mortalidad por enfermedad cardiovascular (RR 1,8).

En esta misma línea de trabajos Kado et al⁸ encuentran en 6.046 mujeres que la pérdida de 1 DE en la DMO de caderas, se asocia a un incremento de la mortalidad por enfermedad coronaria en torno a 1,3 veces, mientras que Bauer et al⁹, en 5.816 mujeres mayores de 70 años, describen un incremento del 16% en la mortalidad por todas las causas con el descenso de 1DE en el parámetro atenuación ultrasónica de banda ancha (BUA) de los ultrasonidos. La mayoría de estos trabajos han sido realizados en mujeres, siendo los estudios en

Correspondencia: J. González Macías.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Marqués de Valdecilla.
Avda. de Valdecilla s/n.
39008 Santander

varones más escasos. El trabajo de Gardsell et al¹⁰ señala un aumento de mortalidad global en varones, con una OR de 1,4 por cada DE de descenso en la DMO de muñeca. Trivedi et al¹¹ encuentran una reducción en la mortalidad global del 23% y en la cardiovascular del 24%, con el incremento de 1 DE en la DMO de cadera, tras estudiar a 1.002 varones mayores de 65 años durante 6,7 años. La reducción de la mortalidad fue aún mayor (30%) tras ajustar en el análisis multivariante por diferentes factores de riesgo cardiovascular (edad, índice de masa corporal, hábito tabáquico, niveles de colesterol, etc.), por lo que los autores concluyen que la DMO de cadera puede ser un predictor independiente de mortalidad por enfermedad cardiovascular en varones de esta edad. En este mismo año van der Klift et al¹² llegan a resultados similares al describir en varones una OR para mortalidad por todas las causas de 1,14 por descenso en 1 DE de la DMO en el cuello de fémur.

Parece, pues, poder concluirse que la osteoporosis –con o sin desarrollo de fractura– es un marcador de riesgo de mortalidad. En concreto, además, la osteoporosis podría ser un marcador de mortalidad por enfermedad cardiovascular arteriosclerosa. En la tabla 1 hacemos un resumen de los trabajos comentados. Como se observa, la presencia de fractura vertebral aumenta el riesgo de mortalidad por un factor que parece situarse en torno a 1,3. También la mortalidad cardiovascular aumenta en torno a 1,3 veces. Análogamente, la simple presencia de masa ósea baja incrementa la mortalidad, y curiosamente, lo hace por un factor similar (1,3), tanto en lo que se refiere a la mortalidad global como a la cardiovascular.

ENFERMEDAD VASCULAR Y MASA ÓSEA

Desde el año 1968 se conoce la asociación entre calcificación de la aorta y fracturas

vertebrales¹³. Son también numerosos los trabajos que relacionan la calcificación vascular con la masa ósea. Frye et al¹⁴ estudiaron en 200 mujeres mayores de 50 años el grado de calcificación de la aorta mediante RX y la masa ósea mediante densitometría (DXA), encontrando, tras ajustar por la edad, una asociación negativa entre ambas. Otro trabajo realizado en 115 mujeres postmenopáusicas describe, en las que tienen calcificación aórtica, menor DMO a nivel de fémur proximal¹⁵. También se ha relacionado directamente la progresión de la calcificación de aorta con la pérdida de masa ósea¹⁶. De hecho, el estudio Framingham¹⁷ pone de manifiesto una relación entre el porcentaje de cambio en el grado de calcificación de la aorta abdominal (valorado mediante RX en un período de 25 años) y el porcentaje de cambio en la masa ósea cortical. La progresión de la calcificación se asoció con el descenso de la masa ósea en el grupo de mujeres, pero no en los varones. Un estudio¹⁸ más reciente valora la asociación entre osteoporosis y arteriosclerosis coronaria en 45 mujeres postmenopáusicas, a las que se les mide el calcio coronario por tomografía cardíaca con emisión de electrones (EBT), y la DMO mediante DXA. En este trabajo las mujeres con osteoporosis en columna lumbar ($T < -2,5$) presentan mayores depósitos de calcio coronario que las mujeres del grupo control. Además, se establece una relación inversa entre dichos depósitos y la masa ósea en cadera total ($r = -0,34$) y columna lumbar ($r = -0,28$). Por otra parte, en un grupo de mujeres se ha relacionado la gravedad de la placa arteriosclerosa carotídea (valorada mediante ultrasonografía), con la DMO total (g/cm^2) determinada por DXA ($r = -0,54$)¹⁹, lo que plantea la asociación entre arteriosclerosis carotídea y osteoporosis. Un trabajo²⁰, cuyos resultados apuntan en la misma dirección, analiza las muertes por accidente cerebrovascular (ACVA) durante un 1,9 años en 4.024 mujeres mayores de 65 años, de las cuales 83 sufrieron un primer ACVA. El descenso de 1 DE en la DMO ($0,09 \text{ g}/\text{cm}^2$) de calcáneo incrementó el riesgo de ACVA en 1,3 veces, tras ajustar por la edad y diferentes factores de confusión como el tabaco, grado de actividad, etc. Jorgensen et al²¹ también concluyen que la DMO baja puede predecir la apa-

Tabla 1
Estudios sobre osteoporosis y mortalidad

Cita	Mortalidad global	Mortalidad por enfermedad cardiovascular	Supervivencia
Cooper et al ¹	♀ RR = 1,2	♀	♀ RR = 0,81
Fractura vertebral	♂ RR = 1,4	♂	♂ RR = 0,81
Ismail et al ²	♀ RR = 1,6	♀	♀
Fractura vertebral	♂ RR = 1,2	♂	♂
Kado et al ³	♀ OR = 1,23	♀	♀
Fractura vertebral	♂	♂	♂
Ensrud et al ⁴	♀ OR = 1,60	♀ OR = 1,3	♀
Fractura vertebral	♂	♂	♂
Browner et al ⁵	♀ RR = 1,19	♀ RR = 1,22	♀
↓ 1 DE de DMO muñeca	♂	♂	♂
Johansson et al ⁶	♀ RR = 1,23	♀	♀
↓ 1 DE de DMO calcáneo	♂ RR = 1,19	♂	♂
Recke et al ⁷	♀ RR = 1,3	♀ RR = 1,4	♀
↓ 1 DE de DMO distal del radio	♂	♂	♂
Kado et al ⁸	♀ OR = 1,3	♀ OR = 1,3	♀
↓ 1 DE de DMO cadera	♂	♂	♂
Bauer et al ⁹	♀ RR = 1,16	♀	♀
↓ 1 DE del BUA	♂	♂	♂
Gardsell et al ¹⁰	♀	♀	♀
↓ 1 DE de DMO muñeca	♂ RR = 1,4	♂	♂
Trivedi et al ¹¹	♀	♀	♀
↓ 1 DE de DMO cadera	♂ RR = 0,77	♂ RR = 0,76	♂
Van der Klift et al ¹²	♀ OR = 1,04	♀	♀
↓ 1 DE de DMO cadera	♂ OR = 1,14	♂	♂

♀: mujeres, ♂: varones; DMO: densidad mineral ósea; RR: riesgo relativo; OR: *odds ratio*. DE: desviación estándar.

rición de infarto cerebral en las mujeres, con una OR de 1,9 por descenso de 1 DE en la DMO de cuello de fémur.

Sin embargo, no todos los autores encuentran resultados similares. Por ejemplo, un trabajo sobre calcificación aórtica y DMO lumbar medida por densitometría en 130 mujeres postmenopáusicas no muestra una asociación significativa²². Otro trabajo realizado por Vogt et al²³, en 2.051 mujeres mayores de 65 años tampoco muestra asociación entre DMO y el grado de calcificación de la aorta, por lo que estos autores proponen que simplemente ambos procesos, osteoporosis y calcificación aórtica, son independientes y acompañan al envejecimiento sin relación causal. De esta misma opinión son Aoyagi et al²⁴, que no encuentran asociación entre la calcificación de aorta y la DMO (índice Z) en 524 mujeres japonesas tras ajustar por la edad, tensión arterial sistólica, actividad física y tabaco, o Vogt et al²⁵ que en 1997 tampoco describen una mayor prevalencia de fracturas vertebrales en 1.500 mujeres postmenopáusicas con enfermedades vasculares. Sin embargo, frente a estos últimos trabajos, un elevado número de estudios parece indicar que la DMO baja se asocia con calcificación vascular y arteriosclerosis más allá de la simple relación casual.

FACTORES DE RIESGO COMUNES

Como se ha señalado antes existen diversos factores de riesgo comunes a la osteoporosis y la enfermedad vascular, como la depleción de estrógenos, el envejecimiento, el consumo de tabaco o el sedentarismo.

DEPLECIÓN DE ESTRÓGENOS

Tradicionalmente se ha considerado que la deficiencia de estrógenos es un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis y arteriosclerosis.

La pérdida de masa ósea y el posible desarrollo de osteoporosis con la menopausia, ya señalados por Albright hace 60 años, son hechos bien establecidos. El efecto beneficioso de los estrógenos sobre la masa ósea está fuera de toda duda²⁶, e incluso desde el estudio WHI se acepta su capacidad para disminuir las fracturas osteoporóticas²⁷.

El aumento de incidencia de enfermedad vascular después de la menopausia parece sugerir también la intervención de la depleción de estrógenos en el desarrollo de arteriosclerosis en la mujer, aunque existen algunas dudas respecto a la misma. La existencia de un probable efecto perjudicial de la administración de dichas hormonas²⁸ oscurece el papel patogénico de su déficit, y dificulta el establecimiento de relaciones entre la osteoporosis y la arteriosclerosis a través del mismo.

EDAD

La arteriosclerosis y la osteoporosis son procesos que acompañan al envejecimiento. La osteoporosis afecta a un 23% de mujeres españolas mayores de 50 años y a un 40% de las mayores de 70²⁹. La prevalencia de enfermedad aterotrombótica aumenta también con la edad. Del 10% al 20% de las personas mayores de 60 años tiene enfermedad coronaria conocida³⁰. Por lo tanto, los cambios que acompañan al envejecimiento podrían explicar simultáneamente la pérdida de masa ósea y el desarrollo de arteriosclerosis.

SEDENTARISMO

El sedentarismo es un factor de riesgo de fractura osteoporótica³¹. El ejercicio físico tiene un papel importante en la obtención del pico de masa ósea^{32,33}, y parece prevenir la fractura osteoporótica no sólo por aumentar la masa ósea, sino también por aumentar la masa muscular, la mayor coordinación y estabilidad que proporciona³⁴. Por otra parte se sabe que la actividad física regular se asocia con un descenso en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares³⁵. El sedentarismo es un importante factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular³⁶. Por lo tanto, la presencia de ambos factores, edad y sedentarismo, pueden constituir un nexo común entre ambas enfermedades.

TABACO Y ALCOHOL

El consumo de tabaco es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de osteoporosis y arteriosclerosis.

El consumo de tabaco se relaciona con masa ósea baja y riesgo de fractura. En casi 12.000 mujeres de 47-56 años se demostró una asociación dosis-dependiente entre el consumo de cigarrillos y el riesgo de fractura³⁷. Un metaanálisis³⁸ publicado en el año 2001 que engloba 86 estudios sobre el consumo de tabaco como factor de riesgo de osteoporosis analiza la DMO en 40.753 personas (valorada mediante DXA o tomografía cuantitativa), llegando a la conclusión de que los fumadores de ambos sexos tienen disminuida la DMO en cadera, columna, antebrazo y calcáneo respecto a los no fumadores, con un incremento del riesgo de fractura vertebral del 13% en las mujeres y del 32% en los varones, y de fractura de cadera del 31% y el 40%, respectivamente. Por otra parte, las mujeres fumadoras tienen descenso en la absorción del calcio, niveles bajos de 25 OHD y aumento en la hormona paratiroidea (PTH) y en los marcadores de remodelación ósea (osteocalcina y NTx/Cr) con respecto a las no fumadoras³⁹.

El papel del tabaco como factor de riesgo cardiovascular está también bien establecido⁴⁰⁻⁴².

Podríamos pensar que el consumo de tabaco puede explicar, al menos en parte, la asociación entre osteoporosis y arteriosclerosis, pero la mayoría de los estudios realizados que relacionan la masa ósea con la enfermedad vascular han ajustado por este factor, por lo que parece que el consumo de tabaco no explica por sí sólo esta relación. En cuanto al papel del consumo de alcohol como factor de riesgo de osteoporosis y arteriosclerosis es controvertido.

El alcohol inhibe la proliferación de células osteoblásticas en cultivo⁴³. Su consumo prolongado y en exceso disminuye los metabolitos de la vitamina D y causa hipogonadismo secundario, lo que es perjudicial para el hueso^{44,45}. Sin embargo, el consumo moderado parece ser beneficioso. Feskanich et al⁴⁶ encuentran en 188 mujeres postmenopáusicas una mayor DMO en columna lumbar en las que consumen al menos 75 mg de alcohol a la semana, frente a las no bebedoras (0,951 frente a 0,849 g/cm², p = 0,002), tras ajustar por variables como edad, índice de masa corporal (IMC), tiempo de menopausia, uso de estrógenos y tabaco. También Ganry et al⁴⁷, en el estudio EPIDOS,

encuentran una asociación positiva entre el consumo moderado de alcohol (1-3 vasos de vino/ día) y la DMO en trocánter en 7.598 mujeres, y resultados similares observaron May et al⁴⁸ en un estudio con 458 varones. Respecto al desarrollo de enfermedad vascular, la ingesta moderada de alcohol parece reducir el riesgo de infarto de miocardio⁴⁹, mientras que el consumo crónico elevado favorece el desarrollo de hipertensión arterial⁵⁰ y aumenta la incidencia de enfermedad vascular periférica⁵¹.

DIETA

La dieta es un factor importante para el desarrollo de osteoporosis y arteriosclerosis⁵². Se sabe que la ingesta baja de calcio disminuye la DMO^{53,54}, y se ha planteado la hipótesis de que la ingesta de calcio y vitamina D tenga influencia sobre la enfermedad cardiovascular. Estudios en animales de experimentación, y más recientemente en seres humanos, han demostrado que la ingesta elevada de calcio descende los niveles de colesterol⁵⁵⁻⁵⁷ y presión arterial⁵⁸. Reid et al⁵⁹ realizaron en mujeres suplementos en la dieta de 1 g/día de citrato cálcico y encontraron al año unos niveles superiores de lipoproteína de alta densidad (HDL) y cociente HDL/LDL (lipoproteína de baja densidad) respecto al grupo placebo. Por otra parte, Bostick et al⁶⁰ tras seguir a 34.486 mujeres (55-69 años) durante 8 años, encuentran una menor proporción de fallecimientos por causa cardiovascular (387) en las que presentaron mayor ingesta de calcio.

El consumo de lípidos con la dieta también podría constituir un nexo patogénico entre osteoporosis y arteriosclerosis. Se sabe que el consumo de ácidos grasos poliinsaturados reduce el riesgo de eventos y mortalidad coronaria en pacientes con cardiopatía isquémica previa⁶¹, pero se les atribuye también un efecto antiosteopórotico por su acción sobre la diferenciación celular ósea y el metabolismo óseo⁶², ya que aumentan la síntesis de óxido nítrico y favorecen la supresión de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa e IL-1, IL-6), lo que puede ser beneficioso para el hueso⁶³. En cuanto a la dieta con alto contenido en ácidos grasos

saturados sabemos que favorece el desarrollo de enfermedad coronaria⁶⁴, y se piensa también que son perjudiciales para el hueso, entre otros motivos, por disminuir la absorción intestinal de calcio, lo que a la larga favorece el desarrollo de osteoporosis⁶⁵.

Otros aspectos nutricionales se refieren a la albúmina, la vitamina C y la vitamina K. El papel de la albúmina en la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular es controvertido. Por una parte existen discrepancias sobre su implicación en la patogenia de la osteoporosis. Algunos trabajos no han encontrado relación entre la albúmina y la densidad mineral ósea en mujeres sanas, pero sí en mujeres con hipoalbuminemia secundaria a alguna enfermedad⁶⁶. Otro trabajo realizado en varones y mujeres no encontró asociación entre los valores de albúmina y la DMO⁶⁷. Sin embargo hay estudios que sí relacionan la albúmina con la masa ósea y el riesgo de fractura. Concretamente, un estudio del año 2001 concluyó que los niveles de albúmina e IGF-1 predicen el riesgo de osteoporosis y fractura vertebral en mujeres postmenopáusicas⁶⁸, y otro ha señalado que los niveles de albúmina se correlacionan positivamente con el contenido mineral óseo en el cuello del fémur⁶⁹.

La implicación de la albúmina en la enfermedad cardiovascular es también compleja. Los niveles bajos de albúmina sérica parecen relacionarse con la enfermedad arterial coronaria y su mortalidad. Un estudio prospectivo realizado por Phillips et al⁷⁰ encuentra que niveles de albúmina inferiores a 4,0 mg/dl aumentan el riesgo de muerte por todas las causas incluida la enfermedad cardiovascular, y en el mismo sentido, Gillum et al⁷¹ encuentran en pacientes con enfermedad coronaria, una reducción en la incidencia de eventos y mortalidad cardiovascular con niveles de albúmina iguales o superiores a 4,5 g/dl. Un trabajo más reciente, de Kuller et al⁷², describe también en pacientes coronarios una correlación inversa entre la albúmina y los eventos clínicos de la enfermedad arterial coronaria (infarto de miocardio y muerte), tras ajustar por diferentes factores de riesgo cardiovascular. El porqué niveles bajos de albúmina se relacionan con la enfermedad vascular no se sabe con seguridad. Por una parte parece que la al-

búmina se relaciona con la tensión arterial, y por otro la hipoalbuminemia se acompaña con frecuencia de un aumento de los reactantes de fase aguda que pueden desempeñar un papel en la progresión de la arteriosclerosis. Se habla también de un posible efecto antioxidante.

También la vitamina C tiene efectos sobre la masa ósea y el desarrollo de arteriosclerosis. Se sabe que pacientes con fractura de cadera, frente a sus controles, tienen niveles inferiores de ácido ascórbico⁷³, y se ha señalado también una asociación positiva entre la DMO de cuello de fémur y niveles de vitamina C⁷⁴, por lo que se ha planteado que la deficiencia de vitamina C puede ser un factor nutricional que influya en la masa ósea y en el riesgo de fractura. Sin embargo, otros trabajos no encuentran relación entre la masa ósea y los niveles de ácido ascórbico⁷⁵. Se conoce bien la acción antioxidante de la vitamina C y su deficiencia se ha relacionado también con disfunción endotelial y la arteriosclerosis. Varios trabajos han comprobado la relación entre niveles bajos de vitamina C y la arteriosclerosis carotídea^{76,77}, y parece que los niveles de vitamina C pueden predecir el riesgo de muerte en personas mayores⁷⁸. Por lo tanto, parece que la deficiencia de vitamina C podría constituir también un nexo entre ambas enfermedades.

La vitamina K está implicada en la actividad biológica de los factores de coagulación y en la síntesis de proteínas del hueso como la osteocalcina y la proteína GLA de la matriz ósea. Los niveles de vitamina K en sangre podrían ser un factor común en la génesis de la osteoporosis y de la arteriosclerosis. Niveles bajos de vitamina K se asocian a baja masa ósea y calcificación vascular⁷⁹, así como a aumento del riesgo de fractura de cadera⁸⁰. Las mujeres con fractura vertebral, frente a las mujeres sin fractura, tienen niveles inferiores de vitamina K⁸¹. Además, se sabe que la deficiencia de vitamina K y los antagonistas de esta vitamina favorecen la calcificación vascular⁸². Jie et al⁸³ han comprobado, en primer lugar, la asociación entre niveles bajos de vitamina K y calcificación de la aorta abdominal, y, en segundo lugar, que las mujeres con dicha calcificación presentan menores valores de DMO⁸⁴. Estos y otros trabajos apoyan la

idea de que la deficiencia de vitamina K puede favorecer la aparición y el desarrollo de ambas enfermedades.

METABOLISMO ÓSEO Y ENFERMEDAD VASCULAR

El hecho de que las arterias puedan calcificarse, y el de que se hayan descrito acciones vasculares para las hormonas calciotropas, ha dado lugar a que se haya planteado la existencia de una posible relación entre la enfermedad vascular y las alteraciones de la homeostasis mineral.

La calcificación vascular es un hecho trascendental en la evolución de la arteriosclerosis. Se sabe que la calcificación de la aorta predice la mortalidad por enfermedad cardiovascular⁸⁵, y que en el 94% de las autopsias de pacientes con cardiopatía isquémica se encuentran las arterias coronarias calcificadas⁸⁶.

Se ha llegado a pensar que la calcificación vascular es un proceso activo regulado por procesos similares a los de la mineralización ósea, con la influencia de varias moléculas implicadas en el metabolismo óseo⁸⁷, entre ellas la osteopontina.

Esta glucoproteína fosforilada segregada por los macrófagos está involucrada en la formación y calcificación óseas. Se ha descrito en los miocitos de las placas ateroscleróticas ARNm de osteopontina⁸⁸, y por técnicas inmunohistoquímicas se ha demostrado osteopontina en segmentos de arterias coronarias ateroscleróticas⁸⁹, y en las placas calcificadas de las arterias coronarias⁹⁰.

También la proteína Gla de la matriz ósea (MGP) es un factor regulador del metabolismo óseo y la calcificación vascular. Se sabe que esta proteína depende de la dotación del organismo en vitamina K, ya que debe sufrir un proceso de gamma-carboxilación previa para ser funcional, y en este proceso se usa vitamina K como cofactor. Por ello la deficiencia de vitamina K puede influir en la actividad de esta proteína⁹¹. Se ha descrito su presencia en las células musculares lisas del vaso⁹², y se la considera un inhibidor de la calcificación vascular⁹³, de tal manera que en el ratón con deficiencia de esta proteína se observa una calcificación vascular extensa⁹⁴. En cuanto a sus acciones en el hueso se ha des-

crita una acción neutralizante de la MGP sobre las proteínas morfogenéticas del hueso (BPM), promotoras de la formación ósea⁹⁵, y una asociación entre los polimorfismos de la MGP con la DMO en mujeres⁹⁶.

La osteoprotegerina (OPG) es una sustancia producida por los osteoblastos inmaduros y células del estroma de la médula ósea, cuya función es bloquear una proteína de superficie de estas mismas células (denominada RANKL), que es estimuladora de los osteoclastos. La implicación de la OPG en el sistema vascular parte de los estudios en ratones *knockout*, genéticamente deficitarios en OPG, que desarrollan osteoporosis y calcificación vascular⁹⁷. Se ha demostrado expresión de ARNm de OPG en la capa media de grandes arterias⁹⁸, y también se ha señalado la presencia de OPG y RANKL en las células endoteliales⁹⁹. Además, la administración de OPG inhibe la calcificación vascular inducida por vitamina D y warfarina¹⁰⁰. Sin embargo, los estudios epidemiológicos son contradictorios. En mujeres con vasculopatía diabética los niveles séricos de OPG son superiores a lo normal, y se relacionan con la mortalidad global y la de causa cardiovascular (OR de 1,4 por 1 DE de aumento en la OPG)¹⁰¹. También se ha descrito una relación positiva de la OPG con la gravedad de la enfermedad coronaria¹⁰², lo que ha planteado que pudiera tener un carácter compensador.

Otros nexos comunes entre calcificación vascular y hueso son el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrp)¹⁰³, detectado con técnicas inmunohistoquímicas en las células musculares lisas de arterias coronarias arterioscleróticas¹⁰⁴, los cristales de hidroxiapatita (principal componente inorgánico del hueso) presentes en los depósitos minerales de las arterias calcificadas, o el hecho de que el colágeno tipo I, característico del hueso, sea el principal componente colágeno en la lesión arteriosclerosa.

La relación entre vitamina D y enfermedad vascular merece una mención especial. Numerosos trabajos asocian a la vitamina D con el desarrollo de arteriosclerosis. Estudios en animales de experimentación han demostrado que altas concentraciones de vitamina D en la dieta favorecen el desarrollo de arteriosclerosis coronaria y de aor-

ta¹⁰⁵. También estudios con vitamina D en cultivos celulares encuentran que la 1,25(OH)₂D estimula el crecimiento de los miocitos vasculares¹⁰⁶, y favorece el desarrollo de aneurismas de aorta abdominal, por inhibición de la producción de elastina¹⁰⁷. Además, un estudio epidemiológico realizado por Moon et al¹⁰⁸ observó que tras suplementar los alimentos con vitamina D en Estados Unidos aumentó la incidencia de enfermedad arteriosclerosa.

Sin embargo, otros trabajos plantean la relación en un sentido contrario. Así, en base a que la mortalidad por cardiopatía isquémica es mayor en los meses del invierno, cuando los niveles séricos de vitamina D disminuyen¹⁰⁹, se ha sugerido que es la deficiencia de vitamina D lo que puede causar enfermedad vascular. Por otra parte, se han descrito niveles bajos de 25(OH)D en pacientes con infarto agudo de miocardio^{110,111}, así como una relación inversa entre la 1,25(OH)₂D y el grado de calcificación coronaria, valorada mediante tomografía con emisión de electrones (EBTC)¹¹². Sin embargo, esta relación no ha sido encontrada por otros autores¹¹³.

La deficiencia de 25OHD y 1,25(OH)₂D también se ha relacionado con distintos factores de riesgo cardiovascular. Estudios realizados en ambos sexos han establecido una relación inversa entre los niveles de calcitriol y la presión arterial sistólica^{114,115}. Además, la suplementación con vitamina D parece reducir la presión arterial en pacientes hipertensos¹¹⁶, quizás en base a la relación inversa entre las concentraciones de 1,25(OH)₂D y renina¹¹⁷. Por otra parte, las personas fumadoras tienen niveles inferiores de 25OHD y 1,25(OH)₂D. Concretamente, un metaanálisis reciente en 2.015 mujeres perimenopáusicas relaciona inversamente la concentración de vitamina D con el consumo diario de cigarrillos¹¹⁸. También en los varones se describen resultados semejantes¹¹⁹, aunque no obstante, hay trabajos discrepantes¹²⁰. La relación de la vitamina D con el colesterol también es controvertida. Se ha descrito un incremento de las c-LDL en mujeres postmenopáusicas tratadas con 300 UI/día de vitamina D₃ durante tres años¹²¹, pero otros estudios no encuentran variaciones en las c-LDL tras administrar 100.000 UI de colecalciferol¹²², o en las

CHDL tras suplementar con vitamina D3 a personas ingresadas en instituciones¹²³. También existen trabajos que relacionan las alteraciones en el metabolismo del calcio con la presión arterial. Estudios iniciales han encontrado niveles bajos de calcio sérico en pacientes con hipertensión arterial¹²⁴ y asociación entre presión arterial y déficit de calcio en la dieta¹²⁵. En cambio, el aumento del calcio intracelular sería causa de hipertensión arterial, mecanismo por el que actuaría la PTH¹²⁶, que favorece su captación por las células musculares lisas del vaso. Sin embargo, el papel de la PTH en la hipertensión arterial es discutido. De hecho, las acciones de la PTH sobre la presión arterial son contradictorias. Por una parte, tiene un efecto hipotensor y vasodilatador agudo cuando se administra en animales de experimentación¹²⁷, pero por otra, se ha señalado un efecto hipertensivo a largo plazo¹²⁸, y se sabe que la perfusión continuada de PTH incrementa la presión arterial¹²⁹.

En clínica se han encontrado valores de PTH más altos en sujetos hipertensos que en personas normales^{130,131}, pero esta relación podría deberse al hecho de que la propia hipertensión induce hipercalcemia¹³². También se ha descrito menor DMO en columna lumbar en mujeres¹³³ y varones¹³⁴ con hipertensión arterial esencial.

FACTORES REGULADORES DEL SISTEMA VASCULAR CON REPERCUSIÓN SOBRE EL HUESO

La hiperlipidemia puede ser un factor de riesgo común para la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis. Se ha demostrado en estudios *in vitro* que productos de la oxidación de lípidos presentes en el espacio subendotelial de las arterias del hueso inhiben la diferenciación osteoblástica¹³⁵, y que en animales de experimentación los lípidos que se acumulan en el tejido óseo alrededor de los vasos promueven la resorción del hueso favoreciendo la diferenciación de precursores de los osteoclastos¹³⁶. Por otra parte, se conoce bien la presencia de los productos de oxidación de las LDL en las placas arteriosclerosas¹³⁷. De hecho, hay una cierta similitud entre el

proceso de mineralización en el hueso y en los vasos, y diversos factores, como la LDL-oxidada, pueden influir en el desarrollo de ambas enfermedades¹³⁸, como se ha demostrado en ratones que recibieron una dieta rica en grasas¹³⁹. También se han implicado los polimorfismos del gen de la apolipoproteína E en el descenso de la DMO¹⁴⁰ y la fractura de cadera¹⁴¹.

La leptina parece también estar implicada en ambas enfermedades. Su relación con la DMO es probable que varíe con diversas circunstancias, como la forma y el momento de administración¹⁴². Estudios *in vitro* señalan que la leptina aumenta la diferenciación osteoblástica, lo que podría guardar relación con el hecho de que la leptina inhibe la adipocitogénesis, y con el de que existe una relación recíproca entre la diferenciación de las células del estroma de la médula ósea hacia adipocitos o hacia osteoblastos¹⁴³. Por otra parte, se ha observado que la leptina inhibe el RANKL y estimula la producción de OPG¹⁴⁴ y del antagonista del receptor de la IL-1¹⁴⁵, lo que supone una disminución de la resorción ósea. En consonancia con estos datos, estudios *in vivo* han permitido observar que la administración subcutánea de leptina a ratas en las que se induce deficiencia estrogénica bloquea la pérdida de masa ósea¹⁴⁶. Sin embargo, la administración de leptina por vía intraventricular desarrolla el efecto contrario, haciendo disminuir la masa ósea¹⁴⁷.

Los estudios epidemiológicos realizados en el hombre tampoco han conducido a resultados consistentes. Yamauchi et al¹⁴⁸ han encontrado en mujeres postmenopáusicas una asociación positiva entre la concentración de leptina en plasma y la DMO en el cuello de fémur. Además, observaron también que los niveles de leptina eran menores en las mujeres con fractura vertebral que en las no fracturadas. A conclusiones similares llegan Blain et al¹⁴⁹ y Thomas et al¹⁵⁰, pero no Odabasi et al¹⁵¹. En el varón, Thomas et al¹⁵² no comprobaron la relación que habían encontrado en las mujeres, pero en cambio Sato et al¹⁵³ encontraron una relación inversa. Estos últimos autores han estudiado también la relación entre los niveles séricos de leptina y los de los marcadores

de remodelación, observando una relación inversa con los marcadores de formación, pero no con los de resorción¹⁵⁴. En cambio, Iawamoto et al¹⁵⁵ han descrito una asociación directa entre la leptina y la fosfatasa alcalina, mientras que Goulding et al¹⁵⁶ no han encontrado relación entre la leptina y los marcadores de remodelación ósea, tanto de resorción (deoxipiridinolina, hidroxiprolina) como de formación (osteocalcina).

En cuanto a la implicación de la leptina en la enfermedad vascular se ha descrito un efecto protombótico de la misma^{157,158}, probablemente por su acción sobre receptores específicos de las plaquetas. También se la relaciona con procesos de calcificación vascular¹⁵⁹, y se encuentra elevada en pacientes con enfermedad coronaria¹⁶⁰.

Diferentes estudios sugieren que la arteriosclerosis puede producir osteoporosis por efecto directo de la isquemia sobre el hueso. En estudios anatomopatológicos se ha demostrado que las arteriolas del hueso pueden estar afectadas por la arteriosclerosis con lesiones histológicas comparables a la aterosclerosis en otras localizaciones. En 1962 Ramseier et al¹⁶¹ estudiaron la vascularización ósea de 100 cadáveres demostrando lesiones arterioscleróticas. Se sabe que los varones con aterosclerosis en uno de sus miembros inferiores tienen una DMO más baja en la extremidad afectada¹⁶², y que la arteriopatía periférica es causa de osteoporosis¹⁶³, aunque en este caso pueden influir otros factores como el sedentarismo o el tabaquismo previo. Junto a la ausencia del efecto trófico de la sangre se ha implicado la intervención del propio débito sanguíneo intraóseo, que en caso de arteriosclerosis estaría ausente¹⁶⁴.

TRATAMIENTOS

ESTATINAS Y HUESO

Las estatinas (inhibidoras de la HMG-CoA reductasa) previenen la enfermedad arterial coronaria a través de la reducción en las c-LDL. Recientes trabajos sugieren que podrían ser también beneficiosas en la osteoporosis, por efecto directo sobre el hueso, o a través de su acción en el metabo-

lismo lipídico. Podrían tener un efecto modulador en la formación ósea, estimulando la expresión de las BPM, que son factores de crecimiento que inducen la diferenciación y maduración de los osteoblastos^{165,166}. También se ha propuesto que las estatinas sean inhibidoras de la resorción ósea, mediante su actuación en el metabolismo del mevalonato, inhibiendo la actividad del osteoclasto, como se ha señalado para los bifosfonatos¹⁶⁷. Por lo tanto, parece que las estatinas podrían aumentar la formación de hueso y disminuir su resorción.

Por otra parte, diversos estudios epidemiológicos han analizado la posible influencia de las estatinas sobre la densidad mineral y las fracturas, así como sobre los marcadores de remodelación ósea. Los trabajos relacionados con el aumento de la masa ósea parecen señalar un aumento de la misma con estos fármacos. En 41 mujeres postmenopáusicas tratadas con estatinas, la DMO en columna lumbar y cadera fue un 8% y 11%, respectivamente, más alta que la DMO de un grupo control, tras ajustar por edad, peso, altura, tabaco y uso de terapia hormonal sustitutiva¹⁶⁸. Este hallazgo se ha descrito también en pacientes con diabetes tipo 2¹⁶⁹.

Respecto a su efecto sobre el desarrollo de fracturas, los trabajos muestran resultados dispares. En primer término, los trabajos de casos y controles tienden a observar un efecto protector de las estatinas sobre el desarrollo de fracturas, con una OR de 0,48¹⁷⁰, 0,57¹⁷¹, 0,55¹⁷² y 0,40¹⁷³. En cambio, los estudios prospectivos (diseño de cohortes) proporcionan valores no sólo no significativos, sino muy próximos a la unidad¹⁷²⁻¹⁷⁵.

En la tabla 2 resumimos diversos estudios realizados sobre el efecto de la estatinas en las fracturas.

También son dispares los resultados de los trabajos de cohortes que han estudiado el efecto de las estatinas sobre los marcadores de remodelación ósea. Stein et al¹⁷⁶ estudiaron en pacientes con hipercolesterolemia los efectos de dos estatinas (simvastatina y atorvastatina) sobre un marcador de formación (fosfatasa alcalina ósea) y otro de resorción (telopeptido del colágeno tipo I), encontrando que la simvastatina, pero no la atorvastatina, descendía los niveles de fosfatasa alcalina en varones y mujeres, mientras que no modificaba el telopeptido. En cambio, Chan et al¹⁷⁷, también en un estudio realizado con simvastatina en pacientes con hipercolesterolemia, describieron un aumento de los niveles de osteocalcina. Otro trabajo reciente no encuentra modificaciones en los marcadores de formación ósea en mujeres osteopénicas tratadas con simvastatina durante 12 semanas¹⁷⁸. Tampoco la fluvastatina ha demostrado una influencia clara sobre los marcadores de remodelación ósea. Bjarnason et al¹⁷⁹ han estudiado el efecto de la administración de fluvastatina más vitamina C a 45 mujeres comparándolo con el de la administración de vitamina C sola a otras 23, encontrando que a las 12 semanas los marcadores de destrucción disminuían discretamente en ambos grupos por igual; los marcadores de formación no sufrieron modificaciones.

No queda claro, por lo tanto, el efecto de las estatinas sobre el hueso y su posible mecanismo de acción en la reducción del riesgo de fracturas, si es que éste es cierto.

BIFOSFONATOS Y ENFERMEDAD VASCULAR

Varios estudios sugieren que los bifosfonatos tienen una acción antiaterogénica. Ylitalo¹⁸⁰ ha revisado los posibles mecanismos de acción de dicho efecto, y ha sugerido, entre otros, que los bifosfonatos inhiben la calcificación extraósea, reducen la acumulación de lípidos y la fibrosis en las lesiones arterioscleróticas y disminuyen los depósitos de calcio en las arterias por efecto directo sobre la musculatura lisa.

Trabajos realizados en animales de experimentación señalan que la administración de ibandronato o alendronato a dosis similares a las necesarias para inhibir la resorción ósea inhiben la calcificación arterial inducida con warfarina más dosis altas de vitamina D¹⁸¹. En esta misma línea de trabajo se ha demostrado en ratas que dosis tóxicas de vitamina D (12,5 mg colecalciferol × kg), más alendronato no producen calcificación arterial en ninguno de los tejidos examinados¹⁸², y altas dosis de clodronato inhiben la arteriosclerosis inducida por la dieta¹⁸³.

En el hombre sólo hay un trabajo que se haya ocupado de analizar este fenómeno. Koshiyama et al¹⁸⁴ han estudiado mediante ultrasonografía las carótidas de 57 pacientes con diabetes tipo 2 y osteopenia, que habían recibido tratamiento con 200 mg/día de etidronato oral dos semanas cada tres meses durante un año, comparando los resultados con los de un grupo control. Han observado un descenso significativo en el grosor de la pared de la carótida.

Por lo tanto, los bifosfonatos podrían ser beneficiosos no sólo en la osteoporosis, sino también en la enfermedad cardiovascular.

Tabla 2

Estudios sobre estatinas y fracturas

Estudios casos-contróles	Estatinas/Fx (%)	Estatinas/no Fx (%)	IC 95%	Estudios prospectivos	Estatinas/Fx (%)	Estatinas/no Fx (%)	IC 95%
Chan et al ¹⁶⁸	23/928 (2,5)	86/2.747 (3,1)	OR = 0,48 (0,27-0,83)	Van Staa et al ¹⁷⁴	771/218,062 (0,4)	651/217,428 (0,3)	RR = 1,17 (1,03-1,33)
Wang et al ¹⁶⁹	39/1.222 (4,1)	261/4.888 (7,0)	OR = 0,57 (0,40-0,82)*	Bauer et al ¹⁷⁵	598/14,871 (4,0)	NR	RR = 0,30 (0,08-1,18)*
Meier et al ¹⁷⁰	112/3.940 (2,8)	918/23.379 (3,9)	OR = 0,55 (0,44-0,69)	Reid et al ¹⁷⁶	283/4.512 (6,3)	283/4.502 (6,3)	RR = 1,06 (0,60-1,62)*
Pasco et al ¹⁷¹	16/573	53/802	OR = 0,40 (0,23-0,71)	Pedersen et al ¹⁷⁷	84/2.221 (3,8)	71/2.223 (3,2)	RR = 1,18

*Sólo en fractura de cadera; Fx: fractura; NR: no reseñado.

CONCLUSIÓN

La asociación entre osteoporosis y arteriosclerosis está basada fundamentalmente en la existencia de estudios epidemiológicos que encuentran un aumento de la mortalidad por enfermedad cardiovascular en las personas con fractura. La presencia de factores de riesgo en común, como el envejecimiento o el consumo de tabaco, parecen desempeñar un importante papel, pero también existen otros posibles mecanismos de vinculación patogénica menos conocidos que relacionan ambas enfermedades.

La visión en conjunto de todos ellos puede hacer más comprensible la compleja relación entre masa ósea y enfermedad vascular.

BIBLIOGRAFÍA

- Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993;137:1001-5.
- Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, Bhalla AK, Cannata JB, et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 1998;8:291-7.
- Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Arch Intern Med* 1999;159:1215-20.
- Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, Nevitt MC, Kado DM, Hochberg MC, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. *Fracture Intervention Trial Research Group. J Am Geriatr Soc* 2000;48:241-9.
- Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, Cummings SR. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. *Lancet* 1991;338:355-8.
- Johansson C, Black D, Johnell O, Oden A, Mellstrom D. Bone mineral density is a predictor of survival. *Calcif Tissue Int* 1998;63:190-6.
- Von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999;106:273-8.
- Kado DM, Browner WS, Blackwell T, Gore R, Cummings SR. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1974-80.
- Bauer DC, Bauer DC, Palermo L, Black D, Cauley JA. Quantitative ultrasound and mortality: a prospective study. *Osteoporos Int* 2002;13:606-12.
- Gardsell P, Johnell O. Bone mass—a marker of biologic age? *Clin Orthop* 1993;287:90-3.
- Trivedi DP, Khaw KT. Bone mineral density at the hip predicts mortality in elderly men. *Osteoporos Int* 2001;12:259-65.
- Van der Klift M, Pols HA, Geleijnse JM, Van der Kuip DA, Hofman A, De Laet Bone mineral density and mortality in elderly men and women: The Rotterdam study. *Bone* 2002;30:643-8.
- Dent CE, Engelbrecht HE, Godfrey RC. Osteoporosis of lumbar vertebrae and calcification of abdominal aorta in women living in Durban. *Br Med J* 1968;4:76-9.
- Frye MA, Melton LJ 3rd, Bryant SC, Fitzpatrick LA, Wahner HW, Schwartz RS, et al. Osteoporosis and calcification of the aorta. *Bone Miner* 1992;19:185-94.
- Banks LM, Lees B, MacSweeney JE, Stevenson JC. Effect of degenerative spinal and aortic calcification on bone density measurements in post-menopausal women: links between osteoporosis and cardiovascular disease? *Eur J Clin Invest* 1994;24:813-7.
- Hak AE, Pols HA, van Hemert AM, Hofman A, Witteman JC. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1926-31.
- Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int* 2001;68:271-6.
- Barengolts EI, Berman M, Kukreja SC, Kouznetsova T, Lin C, Chomka EV. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998;62:209-13.
- Uyama O, Yoshimoto Y, Yamamoto Y, Kawai A. Bone changes and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Stroke* 1997;28:1730-2.
- Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cauley JA, Cummings SR. Association between low bone density and stroke in elderly women. The study of osteoporotic fractures. *Stroke* 1993;24:940-6.
- Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK. Bone mineral density in acute stroke patients: low bone mineral density may predict first stroke in women. *Stroke* 2001;32:47-51.
- Reid IR, Evans MC, Ames R, Wattie DJ. The influence of osteophytes and aortic calcification on spinal mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1372-4.
- Vogt MT, San Valentin R, Forrest KY, Nevitt MC, Cauley JA. Bone mineral density and aortic calcification: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:140-5.
- Aoyagi K, Ross PD, Orloff J, Davis JW, Katagiri H, Wasnich RD. Low bone density is not associated with aortic calcification. *Calcif Tissue Int* 2001;69:20-4.
- Vogt MT, Nevitt MC, Cauley JA. Back problems and atherosclerosis. The Study of Osteoporotic Fractures. *Spine* 1997;22:2741-7.
- The Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996;276:1389-96.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al, HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
- Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001;116:86-8.
- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999;353:89-92.
- Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, del Río L, Setoain J, et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001;12:811-22.
- Sowers MF. Lower peak bone mass and its decline. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14:317-29.
- Black DM, Cooper C. Epidemiology of fractures and assessment of fracture risk. *Clin Lab Med* 2000;20:439-53.
- Kohrt W M. Osteoprotective benefits of exercise: more pain, less gain? *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1565-7.
- Haennel RG, Lemire F. Physical activity to prevent cardiovascular disease. How much is enough? *Can Fam Physician* 2002;48:65-71.
- Sjostrom LV. Mortality of severely obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1992;55:516-23.
- Valtola A, Honkanen R, Kroger H, Tuppurainen M, Saarikoski S, Alhava E. Lifestyle and other factors predict ankle fractures in perimenopausal women: a population-based prospective cohort study. *Bone* 2002;30:238-42.
- Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2001;68:259-70.
- Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL. Smoking and bone metabolism in elderly women. *Bone* 2000;27:429-36.

40. Bottcher M, Falk E. Pathology of the coronary arteries in smokers and non-smokers. *J Cardiovasc Risk* 1999;6:299-302.
41. Taylor BV, Oudit GY, Kalman PG, Liu P. Clinical and pathophysiological effects of active and passive smoking on the cardiovascular system. *Can J Cardiol* 1998;14:1129-39.
42. Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1996;124 Suppl:S1-9.
43. Klein RF, Fausti KA, Carlos AS. Ethanol inhibits human osteoblastic cell proliferation. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:572-8.
44. Turner RT. Skeletal response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1693-701.
45. Laitinen K, Valimaki M. Alcohol and bone. *Calcif Tissue Int* 1991;49 Suppl:S70-3.
46. Feskanich D, Korrick SA, Greenspan SL, Rosen HN, Colditz GA. Moderate alcohol consumption and bone density among postmenopausal women. *J Womens Health* 1999;8:65-73.
47. Ganry O, Baudoin C, Fardellone P. Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women: The EPIDOS Study. *Epidemiologie de l'Osteoporose. Am J Epidemiol* 2000;151:773-80.
48. May H, Murphy S, Khaw KT. Alcohol consumption and bone mineral density in older men. *Gerontology* 1995;41:152-8.
49. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittelman MA, Camargo CA Jr, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2003;348:109-18.
50. Marmot MG, Elliott P, Shipley MJ, et al. Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *BMJ* 1994;308:1263-7.
51. Jepson RG, Fowkes FG, Donnan PT, Housley E. Alcohol intake as a risk factor for peripheral arterial disease in the general population in the Edinburgh Artery Study. *Eur J Epidemiol* 1995;11:9-14.
52. Caballero B. Early nutrition and risk of disease in the adult. *Public Health Nutr* 2001;4:1335-6.
53. Uusi-Rasi K, Sievanen H, Pasanen M, Oja P, Vuori I. Maintenance of body weight, physical activity and calcium intake helps preserve bone mass in elderly women. *Osteoporos Int* 2001;12:373-9.
54. Huuskonen J, Vaisanen SB, Kroger H, Jurvelin C, Bouchard C, Alhava E, et al. Determinants of bone mineral density in middle aged men: a population-based study. *Osteoporos Int* 2000;11:702-8.
55. Yacowitz H, Fleischman AI, Bierenbaum ML, Kritchevsky D. Calcium and lipid metabolism: effects of increased dietary calcium on atherosclerosis in rabbits. *Trans N Y Acad Sci* 1971;33:344-50.
56. Bell L, Halstenson CE, Halstenson CJ, Macres M, Keane WF. Cholesterol-lowering effects of calcium carbonate in patients with mild to moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1992;152:2441-4.
57. Denke MA, Fox MM, Schulte MC. Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men. *J Nutr* 1993;123:1047-53.
58. Stein PP, Black HR. The role of diet in the genesis and treatment of hypertension. *Med Clin North Am* 1993;77:831-47.
59. Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Clearwater J, Bava U, et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2002;112:343-7.
60. Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, Meyer KA, Sellers TA, Folsom AR. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1999;149:151-61.
61. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002;112:298-304.
62. Meydani SN. Modulation of cytokine production by dietary polyunsaturated fatty acids. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;200:189-93.
63. Watkins BA, Li Y, Lippman HE, Seifert MF. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and skeletal health. *Exp Biol Med* 2001;226:485-97.
64. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, Speizer FE, et al. Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 1999;70:1001-8.
65. Wohl GR, Loehrke L, Watkins BA, Zernicke RF. Effects of high-fat diet on mature bone mineral content, structure, and mechanical properties. *Calcif Tissue Int* 1998;63:74-9.
66. D'Erasmio E, Pisani D, Ragno A, Raejntroph N, Letizia C, Acca M. Relationship between serum albumin and bone mineral density in postmenopausal women and in patients with hypalbuminemia. *Horm Metab Res* 1999;31:385-8.
67. Lunde AV, Barrett-Connor E, Morton DJ. Serum albumin and bone mineral density in healthy older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int* 1998;8:547-51.
68. Nakaoka D, Sugimoto T, Kaji H, Kanzawa M, Yano S, Yamauchi M, et al. Determinants of bone mineral density and spinal fracture risk in postmenopausal Japanese women. *Osteoporos Int* 2001;12:548-54.
69. Coin A, Sergi G, Beninca P, Lupoli L, Cinti G, Ferrara L, et al. Bone mineral density and body composition in underweight and normal elderly subjects. *Osteoporos Int* 2000;11:1043-50.
70. Phillips A, Shaper AG, Whincup PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes. *Lancet* 1989;2:1434-6.
71. Gillum RF, Makuc DM. Serum albumin, coronary heart disease, and death. *Am Heart J* 1992;123:507-13.
72. Kuller LH, Eichner JE, Orchard TJ, Grandits GA, McCallum L, Tracy RP. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 2001;134:1266-77.
73. Falch JA, Mowe M, Bohmer T. Low levels of serum ascorbic acid in elderly patients with hip fracture. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58:225-8.
74. Wang MC, Luz Villa M, Marcus R, Kelsey JL. Associations of vitamin C, calcium and protein with bone mass in postmenopausal Mexican American women. *Osteoporos Int* 1997;7:533-8.
75. Banerjee AK, Lane PJ, Meichen FW. Vitamin C and osteoporosis in old age. *Age Ageing* 1978;7:16-8.
76. McQuillan BM, Hung J, Beilby JP, Nidorf M, Thompson PL. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment study (CUDAS). Antioxidant vitamins and the risk of carotid atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1788-94.
77. Gale CR, Ashurst HE, Powers HJ, Martyn CN. Antioxidant vitamin status and carotid atherosclerosis in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2001;74:402-8.
78. Fletcher AE, Breeze E, Shetty PS. Antioxidant vitamins and mortality in older persons: findings from the nutrition add-on study to the Medical Research Council Trial of Assessment and Management of Older People in the Community. *Am J Clin Nutr* 2003;78:999-1010.
79. Shearer MJ. Role of vitamin K and Gla proteins in the pathophysiology of osteoporosis and vascular calcification. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000;3:433-8.
80. Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:74-9.
81. Kaneki M, Mizuno Y, Hosoi T, Inoue S, Hoshino S, Akishita M, et al. Serum concentration of vitamin K in elderly women with involuntary osteoporosis. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1995;32:195-200.
82. Vermeer C, Schurgers LJ. A comprehensive review of vitamin K and vitamin K antagonists. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:339-53.
83. Jie KS, Bots ML, Vermeer C, Witteman JC, Grobbee DE. Vitamin K intake and osteocalcin levels in women with and without aortic atherosclerosis: a population-based study. *Atherosclerosis* 1995;116:117-23.
84. Jie KG, Bots ML, Vermeer C, Witteman JC, Grobbee DE. Vitamin K status and bone mass in women with and without aortic atherosclerosis: a population-based study. *Calcif Tissue Int* 1996;59:352-6.
85. Witteman JC, Kok FJ, van Saase JL, Valkenburg HA. Aortic calcification as a predictor of cardiovascular mortality. *Lancet* 1986;2:1120-2.
86. McCarthy JH, Palmer FJ. Incidence and significance of coronary artery calcification. *Br Heart J* 1974;36:499-506.
87. Bostrom K, Watson KE, Stanford WP, Demer LL. Atherosclerotic calcification: relation

- to developmental osteogenesis. *Am J Cardiol* 1995;75:88-91.
88. Ikeda T, Shirasawa T, Esaki Y, Yoshiki S, Hirokawa K. Osteopontin mRNA is expressed by smooth muscle-derived foam cells in human atherosclerotic lesions of the aorta. *J Clin Invest* 1993;92:2814-20.
 89. Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingran RT. Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest* 1994;94:1597-604.
 90. Kwon HM, Hong BK, Kang TS, Kwon K, Kim HK, Jang Y, et al. Expression of osteopontin in calcified coronary atherosclerotic plaques. *J Korean Med Sci* 2000;15:485-93.
 91. Shearer MJ. Role of vitamin K and Gla proteins in the pathophysiology of osteoporosis and vascular calcification. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000;3:433-8.
 92. Shanahan CM, Weissberg PL. Smooth muscle cell heterogeneity: patterns of gene expression in vascular smooth muscle cells *in vitro* and *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:333-8.
 93. Canfield AE, Farrington C, Dziobon MD, Boot-Handford RP, Heagerty AM, Kumar SN, et al. The involvement of matrix glycoproteins in vascular calcification and fibrosis: an immunohistochemical study. *J Pathol* 2002;196:228-34.
 94. Luo G, Ducey P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997;386:78-81.
 95. Zebboudj AF, Imura M, Bostrom K. Matrix GLA protein, a regulatory protein for bone morphogenetic protein-2. *J Biol Chem* 2002;277:4388-94.
 96. Tsukamoto K, Orimo H, Hosoi T, Miyao M, Yoshida H, Watanabe S, et al. Association of bone mineral density with polymorphism of the human matrix Gla protein locus in elderly women. *J Bone Miner Metab* 2000;18:27-30.
 97. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12:1260-8.
 98. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-19.
 99. Collin-Osdoby P, Rothe L, Anderson F, Nelson M, Maloney W, Osdoby Receptor activator of NF-kappa B and osteoprotegerin expression by human microvascular endothelial cells, regulation by inflammatory cytokines, and role in human osteoclastogenesis. *J Biol Chem* 2001;276:20659-72.
 100. Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1610-6.
 101. Browner WS, Lui LY, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:631-7.
 102. Jono S, Ikari Y, Shioi A, Mori K, Miki T, Hara K, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation* 2002;106:1192-4.
 103. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. Parathyroid hormone-related peptide as a local regulator of vascular calcification. Its inhibitory action on *in vitro* calcification by bovine vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1135-42.
 104. Nakayama T, Ohtsuru A, Enomoto H, Namba H, Ozeki S, Shibata Y, et al. Coronary atherosclerotic smooth muscle cells overexpress human parathyroid hormone-related peptides. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;200:1028-35.
 105. Kunitomo M, Kinoshita K, Bando Y. Experimental atherosclerosis in rats fed a vitamin D, cholesterol-rich diet. *J Pharmacobiodyn* 1981;4:718-23.
 106. Bukoski RD, DeWan P, McCarron DA. 1,25(OH)₂ vitamin D₃ modifies growth and contractile function of vascular smooth muscle of spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 1989;2:553-6.
 107. Norman PE, Wysocki SJ, Lamawansa MD. The role of vitamin D₃ in the aetiology of abdominal aortic aneurysms. *Med Hypotheses* 1995;45:17-20.
 108. Moon J, Bandy B, Davison AJ. Hypothesis: etiology of atherosclerosis and osteoporosis: are imbalances in the calciferol endocrine system implicated? *J Am Coll Nutr* 1992;11:567-83.
 109. Shahar DR, Froom P, Harari G, Yerushalmi N, Lubin F, Kristal-Boneh E. Changes in dietary intake account for seasonal changes in cardiovascular disease risk factors. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:395-400.
 110. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D₃ levels: a community-based study. *Int J Epidemiol* 1990;19:559-63.
 111. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kirch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-83.
 112. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R. Demer Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997;96:1755-60.
 113. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Scordo J, Godman K, Sherman S, et al. Serum concentration of calcium, 1,25 vitamin D and parathyroid hormone are not correlated with coronary calcifications. An electron beam computed tomography study. *Coron Artery Dis* 1998;9:513-8.
 114. Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997;30:1289-94.
 115. Sowers MR, Wallace RB, Lemke JH. The association of intakes of vitamin D and calcium with blood pressure among women. *Am J Clin Nutr* 1985;42:135-42.
 116. Lind L, Wengle B, Wide L, Ljunghall S. Reduction of blood pressure during long-term treatment with active vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D₃) is dependent on plasma renin activity and calcium status. A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Hypertens* 1989;2:20-5.
 117. Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990;3:903-5.
 118. Hermann AP, Brot C, Gram J, Kolthoff N, Mosekilde L. Premenopausal smoking and bone density in 2,015 perimenopausal women. *J Bone Miner Res* 2000;15:780-7.
 119. Szulc P, Garnero P, Claustrat B, Marchand F, Dubouef F, Delmas PD. Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the Minos study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:666-74.
 120. Need AG, Kemp A, Giles N, Morris HA, Horowitz M, Nordin BE. Relationships between intestinal calcium absorption, serum vitamin D metabolites and smoking in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2002;13:83-8.
 121. Heikkinen AM, Tuppurainen MT, Niskanen L, Komulainen M, Penttila I, Saarikoski S. Long-term vitamin D₃ supplementation may have adverse effects on serum lipids during postmenopausal hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 1997;137:495-502.
 122. Scragg R, Khaw KT, Murphy S. Effect of winter oral vitamin D₃ supplementation on cardiovascular risk factors in elderly adults. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:640-6.
 123. Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC, Jongen MJ, Netelenbos JC, Hackeng WH, et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:644-50.
 124. McCarron DA. Low serum concentrations of ionized calcium in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1982;307:226-8.
 125. McCarron DA, Morris CD, Cole C. Dietary calcium in human hypertension. *Science* 1982;217:267-9.
 126. Kawashima H. Parathyroid hormone causes a transient rise in intracellular ionized calcium in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;166:709-14.
 127. Pang PK, Tenner TE Jr, Yee JA, Yang M, Janssen HF. Hypotensive action of parathyroid hormone preparations on rats and dogs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980;77:675-8.
 128. Schleiffer R, Berthelot A, Gairard A. Action of parathyroid extract on arterial blood pressure and on contraction and ⁴⁵Ca exchange

- in isolated aorta of the rat. *Eur J Pharmacol* 1979;58:163-7.
129. Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, Cooke CR. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens* 1986;2:360-70.
 130. Grobbee DE, Hackeng WH, Birkenhager JC, Hofman A. Raised plasma intact parathyroid hormone concentrations in young people with mildly raised blood pressure. *Br Med J* 1988;296:814-6.
 131. Jorde R, Sundsfjord J, Haug E, Bonna KH. Relation between low calcium intake, parathyroid hormone, and blood pressure. *Hypertension* 2000;35:1154-9.
 132. Quereda C, Orte L, Sabater J, Navarro-Antolin J, Villafruela JJ, Ortuno J. Urinary calcium excretion in treated and untreated essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1058-65.
 133. Tsuda K, Nishio I, Masuyama Y. Bone mineral density in women with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:704-7.
 134. Orwoll ES, Bevan L, Phipps KR. Determinants of bone mineral density in older men. *Osteoporos Int* 2000;11:815-21.
 135. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, Leitinger N, Watson AD, Tintut Y, et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:680-7.
 136. Parhami F, Garfinkel A, Demer LL. Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2346-8.
 137. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991;88:1785-92.
 138. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, Leitinger N, Watson AD, Tintut Y, et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:680-7.
 139. Parhami F, Tintut Y, Beamer WG, Gharavi N, Goodman W, Demer LL. Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice. *J Bone Miner Res* 2001;16:182-8.
 140. Salamone LM, Cauley JA, Zmuda J, Pasagian-Macaulay A, Epstein RS, Ferrell RE, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and bone loss: estrogen status modifies the influence of apolipoprotein E on bone loss. *J Bone Miner Res* 2000;15:308-14.
 141. Cauley JA, Zmuda JM, Yaffe K, Kuller LH, Ferrell RE, Wisniewski SR, et al. Apolipoprotein E polymorphism: A new genetic marker of hip fracture risk—The Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 1999;14:1175-81.
 142. Thomas T, Burguera B. Is leptin the link between fat and bone mass? *J Bone Miner Res* 2002;17:1563-9.
 143. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999;140:1630-8.
 144. Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, Gori F, Evans GL, Khosla S, et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology* 2001;142:3546-53.
 145. Gabay C, Dreyer M, Pellegrinelli N, Chicheportiche R, Meier CA. Leptin directly induces the secretion of interleukin 1 receptor antagonist in human monocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:783-91.
 146. Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, Gori F, Evans GL, Khosla S, et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology* 2001;142:3546-53.
 147. Ducey P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000;100:197-207.
 148. Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, Nakaoka D, Kanzawa M, Yano S, et al. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:341-7.
 149. Blain H, Vuillemin A, Guillemin F, Durant R, Hanesse B, de Talancé N, et al. Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;87:1030-5.
 150. Thomas T, Burguera B, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL, et al. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone* 2001;29:114-20.
 151. Odabasi E, Ozata M, Turan M, Bingol N, Yonem A, Cakir B, et al. Plasma leptin concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2000;142:170-3.
 152. Thomas T, Burguera B, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL, et al. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone* 2001;29:114-20.
 153. Sato M, Takeda N, Sarui H, Takami R, Takami K, Hayashi M, et al. Association between serum leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5273-6.
 154. Sato M, Takeda N, Sarui H, Takami R, Takami K, Hayashi M, et al. Association between serum leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5273-6.
 155. Iwamoto I, Douchi T, Kosha S, Murakami M, Fujino T, Nagata Y. Relationships between serum leptin level and regional bone mineral density, bone metabolic markers in healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:1060-4.
 156. Goulding A, Taylor RW. Plasma leptin values in relation to bone mass and density and to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998;63:456-8.
 157. Konstantinides S, Schafer K, Koschnick S, Loskutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest* 2001;108:1533-40.
 158. Bodary PF, Westrick RJ, Wickenheiser KJ, Shen Y, Eitzman DT. Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice. *JAMA* 2002;287:1706-9.
 159. Parhami F, Tintut Y, Patel JK, Mody N, Hemmat A, Demer LL. Regulation of vascular calcification in atherosclerosis. *Z Kardiol* 2001;90 (Suppl 3):27-30.
 160. Isoda M, Kiuchi K, Nejima J, Takano T. Potential role of leptin and insulin resistance assessed by the glucose clamp technique in coronary artery disease. *J Cardiol* 2002;40:51-7.
 161. Ramseier E. Arteriosclerosis in the arteries of bone. *Virchows Archiv fur Pathologische Anatomie* 1962;336:77-86.
 162. Laroche M, Pouilles JM, Ribot C. Comparison of the bone content of the lower limbs in men with ischaemic atherosclerotic disease. *Clin Rheumatol* 1994;13:611-4.
 163. Laroche M, Puech JL, Pouilles JM, Arlet J, Boccalon H, Puel P, et al. Lower limb arteriopathy and male osteoporosis. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992;59:95-101.
 164. Francklin HS, Kelly PJ. Relation hip of bone remodeling oxygen consumption, and blood flow in bone. *J Bone Surg* 1992; 52:1377-89.
 165. Garrett IR, Gutiérrez G, Mundy GR. Statins and bone formation. *Curr Pharm Des* 2001;7:715-36.
 166. Edwards CJ, Spector TD. Statins as modulators of bone formation. *Arthritis Res* 2002;4:151-3.
 167. Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL, et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res* 1999;14(Suppl 2):53-65.
 168. Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet* 2000;355:2218-9.
 169. Chung YS, 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.
 170. Chan 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.

171. 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.
172. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000;283:3205-10.
173. Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, Sanders KM, Nicholson GC; Geelong Osteoporosis Study. Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study. *Arch Intern Med* 2002;162:537-40.
172. Van Staa TP, Wegman S, de Vries F, Leufkens B, Cooper C. Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 2001;285:1850-5.
173. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA. Statin use, bone mass and fracture: an analysis of two prospective studies. *J Bone Miner Res* 1999;14 (Suppl 1):S179.
174. 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: secondary analysis of a randomised controlled trial. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease. *Lancet* 2001;357: 509-12.
175. Pedersen TR, Kjekshus J. Statin drugs and the risk of fracture. 4S Study Group. *JAMA* 2000;284:1921-2.
176. Stein EA, Farnier M, Waldstreicher J, Mercuri M; Simvastatin/Atorvastatin Study Group. Effects of statins on biomarkers of bone metabolism: a randomised trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:84-7.
177. Chan MH, Mak TW, Chiu RW, Chow CC, Chan IH, Lam CW. Simvastatin increases serum osteocalcin concentration in patients treated for hypercholesterolaemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4556-9.
178. Hsia J, Morse M, Levin V. Effect of simvastatin on bone markers in osteopenic women: a placebo-controlled, dose-ranging trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2002;3:7.
179. Bjarnason NH, Riis BJ, Christiansen C. The effect of fluvastatin on parameters of bone remodeling. *Osteoporos Int* 2001;12: 380-4.
180. Ylitalo R. Bisphosphonates and atherosclerosis. *Gen Pharmacol* 2000;35:287-96.
181. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:817-24.
182. Price PA, Buckley JR, Williamson MK. The amino bisphosphonate ibandronate prevents vitamin D toxicity and inhibits vitamin D-induced calcification of arteries, cartilage, lungs and kidneys in rats. *J Nutr* 2001;131: 2910-5.
183. Ylitalo R, Oksala O, Yla-Herttuala S, Ylitalo P. Effects of clodronate (dichloromethylene bisphosphonate) on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. *J Lab Clin Med* 1994;123:769-76.
184. Koshiyama H, Nakamura Y, Tanaka S, Minamikawa J. Decrease in carotid intima-media thickness after 1-year therapy with etidronate for osteopenia associated with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 2793-6.