

REVISIÓN

Enfermedad cardiovascular y metabolismo óseo

Rebeca Reyes-García^a, Pedro Rozas-Moreno^{a,b} y Manuel Muñoz-Torres^{a,*}

^a Unidad de Metabolismo Óseo, Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^b Servicio de Endocrinología, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, España

Recibido el 24 de marzo de 2011; aceptado el 10 de mayo de 2011

Disponible en Internet el 19 de julio de 2011

PALABRAS CLAVE

Osteoporosis;
Enfermedad
cardiovascular;
OPG;
Osteocalcina

KEYWORDS

Osteoporosis;
Cardiovascular
disease;
OPG;
Osteocalcin

Resumen Diferentes estudios epidemiológicos muestran la relación que existe entre osteoporosis, enfermedad cardiovascular y la mortalidad asociada a ésta. Aunque tradicionalmente estas enfermedades se han considerado como procesos independientes relacionados con la edad, como se muestra en este trabajo de revisión, cada vez existe una evidencia más sólida que confirma que ambas entidades comparten mecanismos fisiopatológicos. Entre ellos destacan la relación entre proteínas de origen óseo como la osteocalcina y la osteoprotegerina con la patología vascular. Además, recientemente se han producido diversos avances en el conocimiento de la relación entre metabolismo óseo y metabolismo energético, lo que pudiera tener implicaciones en la patología cardiovascular.

© 2011 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Cardiovascular disease and bone metabolism

Abstract Different epidemiological studies show the relationship between osteoporosis, cardiovascular disease, and cardiovascular-related mortality. Previously considered as age-related but independent diseases, this review reports emerging data showing the common mechanism of both conditions. The relationship between bone-related proteins such as osteocalcin and osteoprotegerin and vascular disease is of special interest. In addition, recent data suggest the influence of bone metabolism on energy balance which may be relevant for cardiovascular disease.

© 2011 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La relación entre osteoporosis, enfermedad cardiovascular y la mortalidad asociada a ésta ha sido descrita previamente^{1–3}. Aunque tradicionalmente estas

enfermedades se han considerado como procesos independientes relacionados con la edad, cada vez existe una evidencia más sólida que confirma que ambas entidades comparten mecanismos fisiopatológicos. En la presente revisión se hará un breve repaso de los aspectos epidemiológicos, así como de los factores comunes a la enfermedad ósea y la patología vascular que pueden explicar esta relación, con especial atención a los últimos avances en este campo.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmt@mamuto.es (M. Muñoz-Torres).

Epidemiología

La relación entre baja masa ósea, fracturas y mortalidad cardiovascular está bien documentada. En mujeres con baja masa ósea existe un aumento de la mortalidad cardiovascular que oscila entre un 22 y un 40% por cada descenso de una desviación estándar (DE) de la densidad mineral ósea (DMO)^{4,5} y en varones por cada aumento de una DE en la DMO de cadera disminuye un 24% la mortalidad cardiovascular⁶. Además, los casos de fallecimiento por enfermedad cardiovascular son un 30% más frecuentes en mujeres con fractura vertebral⁷.

De la misma forma, la masa ósea está reducida en pacientes con enfermedad cardiovascular independientemente de la edad⁸, y la presencia de enfermedad arterial periférica y/o cardiopatía isquémica se asocia a un mayor riesgo de fractura de cadera⁹. También se ha descrito una asociación significativa entre la presencia de infarto de miocardio y una baja DMO¹⁰ y entre la presencia de osteoporosis/osteopenia y un riesgo incrementado de enfermedad coronaria obstructiva en ambos sexos^{11,12}. Por último, se ha descrito una relación entre la presencia de enfermedad cerebrovascular¹³ y arteriopatía periférica¹⁴ con baja masa ósea y fracturas por fragilidad.

Existe también una interrelación entre los marcadores de arterioesclerosis y la enfermedad ósea. Así, la mayoría de los estudios transversales han descrito una asociación inversa entre la presencia, la intensidad y la progresión de la calcificación a nivel de aorta abdominal y la masa ósea a nivel lumbar y femoral, tanto en mujeres posmenopáusicas¹⁵ como en varones¹⁶. Además, la calcificación aórtica se asocia a un mayor riesgo de fractura de cadera en mujeres posmenopáusicas¹⁷. La aterosclerosis carotídea, otro marcador de enfermedad cardiovascular, se ha asociado con una menor masa ósea en mujeres posmenopáusicas¹⁸ y con un aumento del riesgo de fractura no vertebral¹⁹. De forma análoga, la presencia de fractura vertebral se asocia a un mayor riesgo de presentar placa carotídea en mujeres posmenopáusicas con DMO¹³ y la pérdida de masa ósea medida en metacarpo está asociada con la progresión de la arterioesclerosis aórtica en mujeres¹⁵.

Mecanismos fisiopatológicos comunes

Desde hace tiempo se sabe que estas dos patologías comparten factores de riesgo que podrían justificar la asociación que existe entre ambas. Entre ellos destacan la edad, la depleción estrogénica, el sedentarismo, el consumo de alcohol y tabaco y factores dietéticos como la ingesta cálcica, el consumo de ácidos grasos saturados y concentraciones deficitarias de vitamina C y K. En los últimos años ha despertado gran interés la investigación de los factores y mecanismos comunes implicados en la fisiopatología de ambas entidades (fig. 1).

Obesidad

La obesidad es un claro factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. El tejido adiposo es considerado actualmente como un tejido metabólicamente activo, y en los últimos años ha cobrado relevancia el

estudio del efecto de diversas citocinas secretadas por el tejido adiposo sobre el hueso y el sistema vascular. La leptina, una adipocina aumentada en pacientes con obesidad, tiene un efecto dual ya que a nivel hipotalámico frena la formación ósea por inhibición de la proliferación de los osteoblastos, mientras que por efecto directo sobre las células óseas estimula la formación²⁰. Estudios recientes muestran la influencia de la leptina sobre el sistema cardiovascular, incluyendo efectos sobre el remodelado cardíaco²¹. Sin embargo, los estudios clínicos que han evaluado la asociación entre leptina y enfermedad cardiovascular no han sido concluyentes^{22,23}. La adiponectina, otra adipocina que está disminuida en la obesidad, ha demostrado que favorece la formación ósea²⁴ y en el campo de la patología vascular reduce la aterogénesis inhibiendo la capacidad de adhesión de monocitos y el acúmulo de lipoproteínas modificadas en la pared vascular²⁵. Además, la adiponectina reduce el daño endotelial y estimula la producción de óxido nítrico por las células endoteliales²⁶. En este contexto, concentraciones bajas de adiponectina podrían contribuir parcialmente al proceso de aterogénesis.

Calcificación vascular y remodelado óseo

Sin duda es el campo en el que más se ha avanzado recientemente en cuanto al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos comunes compartidos por la patología vascular y el metabolismo óseo. Diferentes proteínas producidas por las células óseas, como osteocalcina (OC), osteopontina, osteoprotegerina (OPG), el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa- β (RANKL) y las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), están presentes en lesiones ateroscleróticas²⁷. Además, también se ha demostrado la presencia de células de estirpe osteoblástica en la pared vascular²⁸.

La influencia de estos factores óseos en la patogenia de la enfermedad cardiovascular se ha puesto de manifiesto a través de estudios en modelos animales. Ratones *knockout* para la proteína Gla de la matriz ósea (MGP), proteína de amplia distribución tisular incluyendo el hueso y la pared vascular, sufren una intensa calcificación vascular por lo que se ha atribuido a esta proteína un efecto inhibitorio de la calcificación arterial²⁹. La OC es una proteína sintetizada por los osteoblastos o células formadoras de hueso que tras sufrir un proceso de carboxilación es liberada al torrente sanguíneo. Aunque clásicamente se ha considerado como un marcador de formación ósea, cada vez más se reconoce su papel como hormona. En modelos animales de enfermedad arterial periférica la intensidad de esta se relaciona con el número de células mononucleares con inmunorreactividad para OC³⁰, por lo que podría estar relacionada con la afectación vascular.

En humanos la ya conocida relación entre concentraciones bajas de marcadores de remodelado óseo y la gravedad de la arterioesclerosis se ha ampliado recientemente. Así, la secreción de OC es paralela a la de MGP tanto en vasos normales como en placas de arterioesclerosis²⁷, y las concentraciones séricas de OC han mostrado una correlación negativa con el grosor de la íntima-media carotídea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) de raza asiática³¹. Además, pacientes con aterosclerosis carotídea y

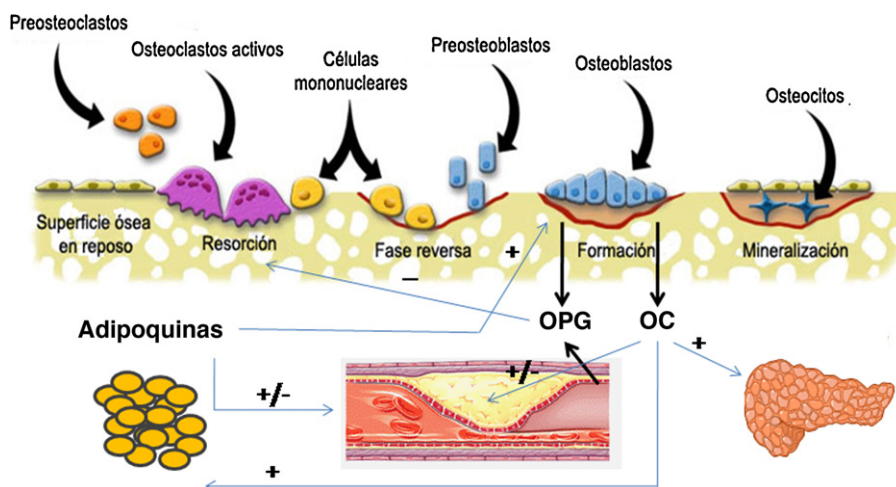


Figura 1 Representación esquemática de la interrelación entre células óseas, sistema vascular, tejido adiposo y metabolismo energético. Los osteoblastos son la fuente de la osteoprotegerina (OPG), y de la osteocalcina (OC). La OC ha demostrado ejercer efectos sobre el metabolismo energético a través de los cuales podría también influir en la enfermedad cardiovascular. La OPG no solo inhibe la reabsorción ósea, sino que también está implicada en la incidencia y gravedad de la enfermedad cardiovascular. Por último, el tejido adiposo secreta adipocinas con influencia sobre las células óseas y también sobre el árbol vascular.

calcificación aórtica presentan concentraciones menores de OC respecto a controles sanos³². También en pacientes asiáticos concentraciones bajas de OC sérica se asociaron a un menor riesgo de cardiopatía isquémica³³. Otros autores han demostrado resultados distintos, como una mayor prevalencia de aterosclerosis carotídea en mujeres posmenopáusicas sanas con elevación de OC³⁴. Los resultados contradictorios de estos estudios pueden explicarse en parte por diferencias en las características basales de los pacientes y por diferencias raciales en el grado de adiposidad y probablemente también en los niveles de adipocinas. Aunque en el momento actual no se conoce si la OC producida por los osteoblastos o por células *osteoblasto-like* en la pared arterial ejerce o no un papel modulador sobre la arterioesclerosis, futuros estudios deben confirmar el valor de la determinación de OC en el diagnóstico y seguimiento de la patología vascular, ya que los datos iniciales son prometedores.

Estudios recientes muestran la influencia que las células óseas ejercen sobre el metabolismo energético y la homeostasis de la glucosa, factores ambos con posible repercusión sobre el sistema cardiovascular. En animales de experimentación la OC aumenta la liberación de insulina y la sensibilidad a ésta, disminuye la grasa visceral y aumenta el gasto energético³⁵. Estudios *in vivo* confirman la asociación de las concentraciones séricas de OC con el grado de insulinoresistencia y con la liberación de insulina, así como el efecto positivo de la pérdida de peso sobre las concentraciones de esta hormona³⁶. Por último, en la DM 2 las concentraciones séricas de OC se asocian de forma negativa con los niveles de glucosa y con el grado de control metabólico medido a través de las cifras de HbA1c³¹, y el tratamiento hipoglucemiante induce un aumento de OC³⁷.

Osteoprotegerina

La osteoprotegerina (OPG) es una proteína de la familia de los TNF (factor de necrosis tumoral) que regula el proceso

de osteoclastogénesis a través de la inhibición de RANKL, receptor activador del factor nuclear kappaB. El sistema OPG/RANKL es un factor crítico que determina el grado de activación de los osteoclastos y, por lo tanto, el grado de destrucción ósea. La OPG es secretada por los osteoblastos o células osteoformadoras y también por células vasculares entre ellas células endoteliales y células musculares de las arterias coronarias (fig. 1). Datos recientes sugieren que la OPG puede ser un factor importante regulador de la calcificación arterial y que puede constituir un indicador de lesión vascular. Además, la relación que existe entre mayores concentraciones de OPG y una mayor incidencia y mortalidad por enfermedad cardiovascular se ha confirmado en distintas poblaciones de estudio.

En la enfermedad coronaria las concentraciones plasmáticas elevadas de OPG se asocian con la presencia y gravedad de la misma³⁸. A su vez, las concentraciones de OPG se correlacionan con la gravedad de la arteriopatía periférica³⁹ y OPG se expresa en cantidades elevadas en lesiones arterioescleróticas carotídeas⁴⁰, lo que en su conjunto avala el papel de la OPG como marcador de eventos cardiovasculares.

La OPG también se ha relacionado con marcadores de aterosclerosis subclínica como el GIM (grosor íntima-media carotídea). En mujeres posmenopáusicas sin enfermedad cardiovascular, concentraciones elevadas de OPG se relacionan de forma positiva con la disfunción endotelial, la rigidez arterial y el GIM⁴¹. Por el contrario, otros estudios no encuentran asociación entre OPG y GIM tras ajustar por edad y sexo⁴² o bien encuentran una relación inversa⁴³.

En pacientes con DM 2 existe una elevación de OPG en ambos sexos respecto a controles sin diabetes mellitus y el valor predictor de la misma sobre la mortalidad parece ser aún más importante en este grupo de pacientes que en la población no diabética⁴⁴. El aumento de la OPG en pacientes diabéticos se manifiesta desde fases iniciales de la enfermedad y aunque la regulación de su secreción a nivel vascular no es del todo conocida sabemos que

la glucemia no parece tener un papel importante y que tampoco existe relación con la leptina ni la adiponectina, lo que sugiere que la obesidad no es la causa del aumento de la OPG en este grupo de pacientes⁴⁵.

En lo que respecta a las complicaciones vasculares en pacientes diabéticos, concentraciones altas de OPG se han asociado a un mayor riesgo de isquemia miocárdica silente⁴⁶ y de complicaciones microangiopáticas⁴⁷. Al igual que en población general, en pacientes con DM 2 las concentraciones séricas de OPG se relacionan con la presencia y severidad de la calcificación coronaria.

Aunque los estudios realizados *in vitro* muestran claramente la influencia del sistema OPG/RANKL en la fisiología y patología vascular, los resultados de estudios clínicos han mostrado resultados contradictorios en algunos casos. El mejor conocimiento de los factores que intervienen en su regulación y el perfeccionamiento de las técnicas de medición de las proteínas de este sistema han hecho que los estudios más recientes sí muestren resultados uniformes. Sin embargo, en el momento actual queda aún por aclarar si la elevación de las concentraciones séricas de OPG en diferentes afecciones cardiovasculares representa un mecanismo compensador para prevenir el daño vascular o es el responsable de dicha lesión.

Vía Wnt

Esta vía está integrada por 19 glucoproteínas solubles con un papel crítico en la regulación del desarrollo de osteoblastos y por lo tanto, del proceso de formación ósea. Estas proteínas se unen a dos receptores, LRP-5 y LRP-6, iniciando la señalización de factores nucleares implicados en la formación ósea. Además, esta vía de señalización está implicada en la regulación de la calcificación vascular y en la diferenciación de células musculares lisas a osteoblastos⁴⁸. Datos recientes sugieren una inhibición de la vía Wnt por el estrés oxidativo característico del envejecimiento⁴⁹, lo que constituiría un mecanismo común para el desarrollo de osteoporosis y arterioesclerosis.

Cbfa1 y Runx2

Cbfa1 (*Core-binding factor a1*) y Runx2 (*Runt-related transcriptional factor-2*) constituyen dos factores que inducen la diferenciación de células osteoformadoras, los osteoblastos, y participan en el proceso de mineralización⁵⁰. Se ha demostrado expresión de Runx2 en lesiones de arteriosclerosis en humanos, pero no en vasos sanos, lo que indica un posible papel de estos factores en la calcificación vascular. También parece que tienen un papel en el proceso de calcificación vascular inducido por estrés oxidativo⁵¹.

Fibroblastic growth factor 23

Fibroblastic growth factor 23 (FGF 23) es una proteína de 251 aminoácidos secretada por los osteocitos (células inmersas en la matriz ósea) y con un importante papel en el metabolismo mineral. Es de especial importancia su participación en la fisiología renal. Sus concentraciones aumentan ya desde fases iniciales de la insuficiencia renal, por lo que se ha implicado tanto en la fisiología normal como en las

alteraciones del metabolismo fosfocálcico características de la insuficiencia renal⁵². Además, recientemente se ha propuesto que pueda constituir un mecanismo patogénico en la enfermedad cardiovascular, en base a la asociación de ésta con la insuficiencia renal y al hecho de que otros factores de crecimiento de esta familia se relacionen con el metabolismo lipídico y de la glucosa. Así, en población caucásica se ha demostrado una relación negativa entre las concentraciones séricas de FGF 23 y HDL, y una correlación positiva entre FGF23 y triglicéridos, índice de masa corporal, índice cintura/cadera y grasa visceral, así como con el riesgo de presentar síndrome metabólico⁵³. La reciente asociación entre este factor de crecimiento sintetizado por las células óseas, masa grasa y alteraciones lipídicas puede representar un nuevo mecanismo común que explique la relación que existe entre metabolismo óseo y riesgo cardiovascular.

Vitamina D

Existe una amplia evidencia acerca del papel de la vitamina D en la patogenia de la enfermedad cardiovascular. Concentraciones bajas de vitamina D han demostrado ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, cardiopatía isquémica y la mortalidad asociada a estas entidades⁵⁴. Sin embargo, los estudios de intervención que han evaluado el efecto del tratamiento con vitamina D sobre diferentes resultados cardiovasculares no han mostrado resultados uniformes por lo que en el momento actual no existe suficiente evidencia para recomendar su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares aunque este aspecto merezca una mayor investigación.

Implicaciones terapéuticas

Estatinas

Varios autores han estudiado la asociación entre las concentraciones plasmáticas de lípidos con la DMO y con la presencia de fractura obteniendo resultados contradictorios. En cuanto a la influencia de las estatinas sobre el metabolismo óseo los resultados son más uniformes. En estudios *in vitro* las estatinas estimulan la formación ósea⁵⁵ y los estudios epidemiológicos parecen mostrar que las pacientes tratadas con estatinas muestran valores más altos de DMO, tanto en mujeres menopáusicas⁵⁶ como en DM2⁵⁷. Por el contrario, el efecto sobre el riesgo de fractura es controvertido ya que si los estudios transversales parecen mostrar un efecto protector⁵⁸ éste no se ha ratificado en los estudios prospectivos⁵⁹ aunque sí se han observado efectos beneficiosos sobre la consolidación de la fractura⁶⁰.

Fármacos hipotensores

Aunque no está totalmente establecido si la hipertensión arterial es un factor de riesgo de masa ósea baja y/o fracturas, la influencia de diferentes fármacos hipotensores sobre el metabolismo óseo ha sido ampliamente estudiada. Así, las tiazidas reducen la excreción urinaria de calcio

y han demostrado prevenir la pérdida de masa ósea en la posmenopausia⁶¹. También se ha demostrado un efecto directo en la diferenciación osteoblástica y la mineralización ósea⁶².

La angiotensina II estimula la pérdida ósea induciendo un aumento de los niveles de RANKL, y el tratamiento con ARA-II (olmesartán) inhibe este efecto⁶³. La evidencia procedente de estudios clínicos es contradictoria con datos que muestran un aumento de masa ósea⁶⁴ y otros ausencia de efecto, diferencias que probablemente se explican por polimorfismos de la ECA.

Finalmente, los beta-bloqueantes ejercen efecto sobre el remodelado óseo a través del sistema nervioso simpático. En un amplio estudio prospectivo poblacional se ha demostrado que estos fármacos reducen el riesgo de fracturas⁶⁵, aunque en el momento actual no se recomienda su uso en la prevención de fracturas.

Bifosfonatos

Varios estudios sugieren que los bifosfonatos tienen una acción antiaterogénica por un mecanismo directo sobre la pared vascular y también por efectos indirectos sobre otros factores de riesgo cardiovascular. *In vitro* inhiben la calcificación extraósea, reducen la acumulación de lípidos y la fibrosis de lesiones arterioescleróticas y disminuyen los depósitos de calcio⁶⁶. El etidronato oral disminuye el GIM carotídeo en pacientes con DM2 y osteopenia⁶⁷ y en mujeres posmenopáusicas el tratamiento crónico con bifosfonatos orales disminuye el C-LDL y aumenta el C-HDL⁶⁸ mejorando la elasticidad y disminuyendo la resistencia arterial de manera independiente a los cambios en las concentraciones de lípidos.

Conclusiones

En los últimos años se han producido importantes avances en la ya conocida relación epidemiológica entre osteoporosis, fracturas, y enfermedad cardiovascular. Así, cada vez más se reconoce la interrelación que existe entre células óseas y el sistema vascular. Además, también se ha avanzado en el conocimiento de la influencia de demostrados factores de riesgo cardiovascular como la obesidad y la dislipemia sobre el metabolismo óseo. Por último, diferentes estudios han mostrado el efecto de fármacos de amplio uso en patologías óseas como los bifosfonatos sobre el sistema vascular, así como la influencia de estatinas e hipotensores sobre la masa ósea y el riesgo de fracturas. El mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos comunes a ambas entidades puede ayudar al desarrollo futuro de fármacos activos sobre el metabolismo óseo y la enfermedad cardiovascular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ, Bathiyar G, Sowers JR. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? *Endocrine*. 2004;23:1–10.

- Tanko LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1912–20.
- Sambrook PN, Chen CJS, March LM, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, et al. High bone turnover is an independent predictor of mortality in the frail elderly. *J Bone Miner Res*. 2006;21:549–55.
- 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.
- Van Der Klift M, Pols HA, Geleijnse JM, Van Der Kuip DA, Hofman A, De Laet CE. Bone mineral density and mortality in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2002;30:643–8.
- Trivedi DP, Khaw KT. Bone mineral density at the hip predicts mortality in elderly men. *Osteoporos Int*. 2001;12:259–65.
- 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.
- Farhat GN, Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA, Boudreau R, Schwartz AV, et al., Health ABC Study. The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. *Osteoporos Int*. 2007;18:999–1008.
- Sennerby U, Farahmand B, Ahlbom A, Ljunghall S, Michaëlsson K. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. *Osteoporos Int*. 2007;18:1355–62.
- Magnus JH, Broussard DL. Relationship between bone mineral density and myocardial infarction in US adults. *Osteoporos Int*. 2005;16:2053–62.
- Pérez-Castrillón JL, Vega G, Abad L, Sanz A, Chaves J, Hernández G, et al. Effects of Atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *Am J Cardiol*. 2007;99:903–5.
- Varma R, Aronow WS, Basis Y, Singh T, Kalapatapu K, Weiss MB, et al. Relation of bone mineral density to frequency of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2008;101:1103–4.
- Kim HW, Kang E, Im S, Ko YJ, Im SA, Lee JI. Prevalence of pre-stroke low bone mineral density and vertebral fracture in first stroke patients. *Bone*. 2008;43:183–6.
- Laroche M, Puech JL, Pouillès JM, Arlet J, Boccalon H, Puel P, et al. Lower limb arteriopathy and male osteoporosis. *Rev Rheum Mal Osteoartic*. 1992;59:95–101.
- 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.
- Hyder JA, Allison MA, Wong N, Papa A, Lang TF, Sirlin C, et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study. *Am J Epidemiol*. 2009;169:186–94.
- Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C, Prospective Epidemiological Risk Factors Study Group. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J Intern Med*. 2006;259:598–605.
- Frost ML, Grella R, Millasseau SC, Jiang BY, Hampson G, Fogelman I, et al. Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. *Calcif Tissue Int*. 2008;83:112–20.
- Jørgensen L, Jacobsen BK. Functional status of the paretic arm affects the loss of bone mineral in the proximal humerus after stroke: a 1-year prospective study. *Calcif Tissue Int*. 2001;68:11–5.

20. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodge JM, Malakellis M, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res.* 2002;17:200–9.
21. Schafer K, Halle M, Goeschen C, Dellas C, Pynn M, Loskutoff DJ, et al. Leptin promotes vascular remodeling and neointimal growth in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:112–7.
22. Kelly A, Shepherd J, Gaw A, Sattar N. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation.* 2001;104:3052–6.
23. Couillard C, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Leptinemia is not a risk factor for ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Diabetes Care.* 1998;21:782–6.
24. Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, Akune T, Kubota N, Yamauchi T, et al. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem.* 2006;99:196–208.
25. Ekmekci H, Ekmekci OB. The role of adiponectin in atherosclerosis and thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12:163–8.
26. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem.* 2003;278:45021–6.
27. Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, Cleutjens KB, Geusens PP, Kitslaar PJ, et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1998–2003.
28. Watson KE, Bostrom K, Ravindranath R, Lam T, Nortom B, Demer LL. TGF- β 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify. *J Clin Invest.* 1994;93:2106–13.
29. Luo G, Ducey P, McKnee MD, Piñero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature.* 1997;386:78–81.
30. Pal SN, Rush C, Parr A, Van Campenhout A, Golledge J. Osteocalcin positive mononuclear cells are associated with the severity of aortic calcification. *Atherosclerosis.* 2010;210:88–93.
31. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:45–9.
32. Gosll M, Modder UI, Atkinson EJ, Lerman A, Khosla S. Osteocalcin expression by circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1314–25.
33. Zhang Y, Qi L, Gu W, Yan Q, Dai M, Shi J, et al. Relation of serum osteocalcin level to risk of coronary heart disease in Chinese adults. *Am J Cardiol.* 2010;106:1461–5.
34. Montalcini T, Emanuele V, Ceravolo R, Gorgone G, Sesti G, Perticone F, et al. Relation of low bone mineral density and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 2004;94:266–9.
35. Lee LA, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn DJ, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by skeleton. *Cell.* 2007;130:456–69.
36. Fernández-Real JM, Izquierdo M, Ortega F, Gorostiaga E, Gómez-Ambrosi J, Moreno-Navarrete JM, et al. The relationship between serum osteocalcin concentration to insulin secretion, sensitivity, and disposal with hipocaloric diet and resistance training. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:237–45.
37. Okazaki R, Totsuka Y, Himano K, Ajima M, Miura M, Hirota Y, et al. Metabolic improvement of poorly controlled non-insulin dependent diabetes mellitus decreased bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2915–20.
38. 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.
39. Ziegler S, Kudlacek S, Luger A, Minar E. Osteoprotegerin plasma concentrations correlate with severity of peripheral artery disease. *Atherosclerosis.* 2005;182:175–80.
40. Golledge J, McCann M, Mangan S, Lam A, Karan M. Osteoprotegerin and osteopontin are expressed at high concentrations within symptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2004;35:1636–41.
41. Shargorodsky M, Boaz M, Luckish A, Matas Z, Gavish D, Mashavi M. Osteoprotegerin as an independent marker of subclinical atherosclerosis in osteoporotic postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 2009;204:608–11.
42. Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation.* 2004;109:2175–80.
43. Vik A, Brodin E, Børvik T, Sveinbjørnsson B, Hansen JB. Serum osteoprotegerin in young survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2006;95:881–5.
44. 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.
45. Gannagé-Yared MH, Yaghi C, Habre B, Khalife S, Noun R, Germanos-Haddad M, et al. Osteoprotegerin in relation to body weight, lipid parameters insulin sensitivity, adipocytokines, and C-reactive protein in obese and non-obese young individuals: results from both cross-sectional and interventional study. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:353–9.
46. Avignon A, Sultan A, Piot C, Mariano-Goulart D, Thuan Dit Dieudonné JF, Cristol JP, et al. Osteoprotegerin: a novel independent marker for silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007;30:2934–9.
47. Knudsen ST, Foss CH, Poulsen PL, Andersen NH, Mogensen CE, Rasmussen LM. Increased plasma concentrations of osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microvascular complications. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:39–42.
48. Mykhaylova M, Malmquist J, Nurminskaya M. Regulation of in vitro vascular calcification by BMP4, VEGF and Wnt3a. *Calcio Tissue Int.* 2007;81:372–81.
49. Manolagas SC, Almeida M. Gone with the Wnts: beta-catenin, T-cell factor, forkhead box O, and oxidative stress in age-dependent diseases of bone, lipid, and glucose metabolism. *Mol Endocrinol.* 2007;21:2605–14.
50. Banerjee C, McCabe LR, Choi JY, Hiebert SW, Stein JL, Stein GS, et al. Runt homology domain proteins in osteoblast differentiation: AML3/CBFA1 is a major component of a bone-specific complex. *J Cell Biochem.* 1997;66:1–8.
51. Byon CH, Javed A, Dai Q, Kappes JC, Clemens TL, Darley-Usmar VM, et al. Oxidative stress induces vascular calcification through modulation of the osteogenic transcription factor Runx2 by AKT signaling. *J Biol Chem.* 2008;283:15319–27.
52. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2600–8.
53. Mirza MA, Alsiö J, Hammarstedt A, Erben RG, Michaëlsson K, Tivesten A, et al. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with fat mass and dyslipidemia in two independent cohorts of elderly individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:219–27.
54. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets.* 2011;12:54–60.
55. Edwards CJ, Spector TD. Statins as modulators of bone formation. *Arthritis Res.* 2002;4:151–3.
56. Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet.* 2000;355:2218–9.

57. Nakashima A, Nakashima R, Ito T, Masaki T, Yorioka N. HMG-CoA reductase inhibitors prevent bone loss in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2004;21:1020–4.
58. 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.
59. Van Staa TP, Wegman S, de Vries F, Leufkens B, Cooper C. Use of statins and risk of fractures. *JAMA.* 2001;285:1850–5.
60. Tang QO, Tran GT, Gamie Z, Graham S, Tsiologiannis E, Tsiridis E, et al. Statins: under investigation for increasing bone mineral density and augmenting fracture healing. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17:1435–63.
61. Bolland MJ, Ames RW, Horne AM, Orr-Walker BJ, Gamble GD, Reid IR. The effect of treatment with a thiazide diuretic for 4 years on bone density in normal postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2007;18:479–86.
62. Dvorak MM, De Jossineau C, Carter DH, Pisitkun T, Knepper MA, Gamba G, et al. Thiazide diuretics directly induce osteoblast differentiation and mineralized nodule formation by interacting with a sodium chloride co-transporter in bone. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2509–16.
63. Shimizu H, Nakagami H, Osako MK, Hanayama R, Kunugiza Y, Kizawa T, et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. *FASEB J.* 2008;22:2465–75.
64. Lynn H, Kwok T, Wong SY, Woo J, Leung PC. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. *Bone.* 2006;8:584–8.
65. Meisinger C, Heier M, Lang O, Döring A. Beta-blocker use and risk of fractures in men and women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Osteoporos Int.* 2007;18:1189–95.
66. Ylitalo R. Bisphosphonates and atherosclerosis. *Gen Pharmacol.* 2000;35:287–96.
67. 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.
68. Adami S, Braga V, Guidi G, Gatti D, Gerardi D, Fracassi E. Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol. *J Bone Miner Res.* 2000;5:599–604.