

# Dislipidemia e osteoporosi

Maria Ida Maiorino, Katherine Esposito

Dipartimento di Geriatria e Malattie del Metabolismo, Seconda Università di Napoli

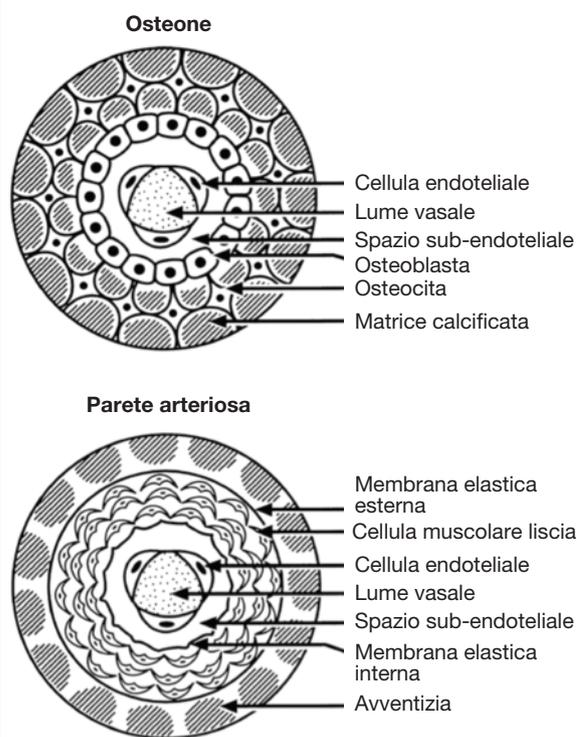
**L**e malattie cardiovascolari e l'osteoporosi sono responsabili della maggiore morbilità e mortalità della popolazione anziana rispetto a quella generale (1). Non è infrequente il riscontro simultaneo di aterosclerosi, calcificazioni vascolari e osteoporosi, soprattutto in soggetti che presentano fattori di rischio cardiovascolare (2, 3). È possibile che un fattore locale intervenga nel regolare il processo di biomineralizzazione, riducendolo a livello del tessuto osseo e promuovendolo a livello dei vasi arteriosi. Numerose evidenze scientifiche suggeriscono che la dislipidemia possa rappresentare questo legame, a causa del suo ruolo preminente nella formazione della placca aterosclerotica e della capacità di interferire con l'osteogenesi attraverso un meccanismo che coinvolge l'attività delle *low density lipoproteins* (LDL) ossidate.

## Tessuto osseo e vascolare: punti di contatto

L'osso e il tessuto vascolare condividono diverse caratteristiche strutturali, tanto a livello cellulare che molecolare. Nel tessuto e nel midollo osseo sono presenti cellule endoteliali, pre-osteoblasti e osteoclasti derivati da monociti: ciascuno di questi elementi cellulari possiede una controparte nella parete arteriosa. Sia l'osso sia il tessuto aterosclerotico esprimono osteopontina, BMP (*bone morphogenetic protein*)-2, MGP (*matrix GLA protein*), collagene di tipo I, osteonectina, osteocalcina, ossido nitrico e vescicole della matrice extracellulare. La struttura dell'osteone, unità anatomico-funzionale del tessuto osseo, ricorda da vicino quella del tessuto vascolare (Figura 1): l'osteone è attraversato da un vaso sanguigno attorniato da un unico strato di cellule endoteliali, al di sotto del quale è presente lo spazio sub-endoteliale contenente matrice extracellulare e cellule simili ai fibroblasti. Quest'ultimo è, a sua volta,

circondato da pre-osteoblasti e osteoblasti che occupano una posizione completamente analoga a quella delle fibrocellule muscolari lisce nello spessore della parete arteriosa. Gli osteoblasti dell'osso trabecolare, inoltre, sono contigui a uno spazio riccamente vascolarizzato - il midollo osseo - e alla sua matrice sub-endoteliale. Al pari di quanto avviene a livello dei vasi sanguigni nel processo di aterogenesi (4), è ipotizzabile che le lipoproteine possano penetrare nella matrice sub-endoteliale dei vasi sanguigni che attraversano il tessuto

Figura 1 **Caratteristiche morfologiche dell'osteone - unità anatomico-funzionale dell'osso - e della parete arteriosa**



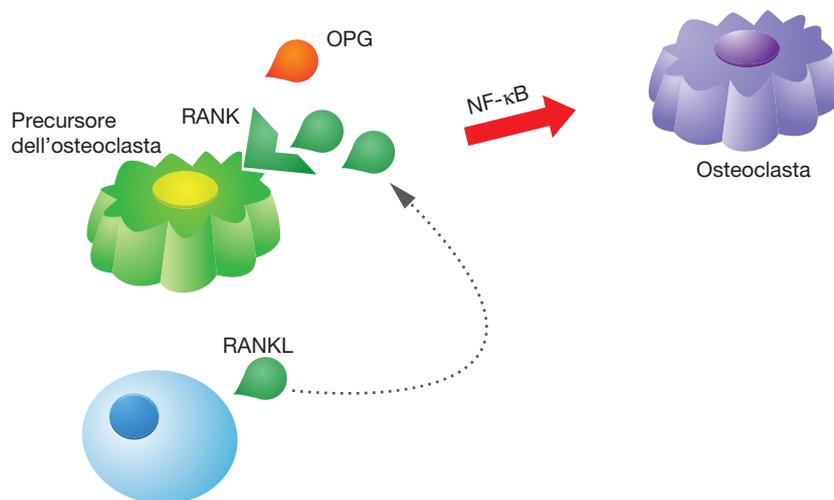
osseo, quando venga raggiunto l'equilibrio fra le concentrazioni delle LDL plasmatiche e di quelle presenti nello spazio interstiziale osseo. Al contrario, come suggerito da Perhami et al. (5), i prodotti dell'ossidazione delle lipoproteine, che promuovono la mineralizzazione e la differenziazione di precursori cellulari a osteoblasti a livello dei vasi arteriosi, sarebbero capaci nel tessuto osseo di inibire la differenziazione e l'attività di cellule osteogeniche e di indurre la migrazione e il reclutamento di monociti. Questi ultimi, indotti a trasformarsi in *foam cells* nella formazione della placca aterosclerotica a livello del tessuto osseo, si differenziano in osteoclasti, cellule deputate al riassorbimento osseo.

## Dislipidemia e metabolismo osseo

L'interferenza della dislipidemia sul metabolismo osseo è testimoniata da numerosi studi sperimentali condotti su animali di laboratorio, sia *in vitro* sia *in vivo*. Studi *in vitro* hanno evidenziato che le LDL ossidate sono in grado di inibire la differenziazione degli osteoclasti nel tessuto osseo (6) e di favorire l'attivazione degli osteoclasti, promuovendo il rilascio del ligando del recettore dell'attivatore del fattore nucleare NF- $\kappa$ B (RANKL) (Figura 2). L'interazione RANKL/RANK permette la stimolazione di fattori di trascrizione coinvolti nel diffe-

renziamento e nella proliferazione delle cellule preposte al riassorbimento osseo (7). Un meccanismo analogo si realizza a livello della parete arteriosa nel processo di formazione della placca aterosclerotica, che inizia con il reclutamento di monociti e la loro differenziazione in macrofagi e procede, successivamente all'inglobamento di LDL ossidate, con la trasformazione in *foam cells* (8). Tali elementi cellulari sono anch'essi suscettibili di regolazione da parte dell'attivazione del sistema RANKL/RANK indotto da linfociti T presenti in loco per regolare il processo infiammatorio attraverso la produzione di citochine, molecole ad attività flogistica e attivatori di fattori di trascrizione, compreso RANKL (9). Come precursori degli osteoclasti nel tessuto osseo e delle *foam cells* nel tessuto vascolare, i macrofagi sembrano giocare un ruolo chiave nel riassorbimento osseo e nell'aterogenesi, sotto l'influenza delle LDL ossidate (10). Ulteriori evidenze scientifiche, attestanti la capacità di un assetto lipidico aterogeno di influire sul metabolismo osseo, provengono dall'osservazione secondo cui il mevalonato, coinvolto nella sintesi del colesterolo, sarebbe implicato nella regolazione della proliferazione e dell'apoptosi delle cellule del tessuto osseo (11). Inoltre, mutazioni dell'*LDL receptor-related protein 5* (LPR5), recentemente indicato come un importante regolatore della proliferazione osteoblastica, sono causa di significativa riduzione della densità minerale ossea sia in uomini sia in ratti (12, 13). Infine,

Figura 2 L'interazione RANKL/RANK stimola il rilascio di fattori di trascrizione coinvolti nel differenziamento e proliferazione degli osteoclasti



OPG: osteoprotegerina

polimorfismi del gene dell'apolipoproteina E sono risultati correlati alla diminuzione della densità minerale ossea in donne in perimenopausa (14).

## Evidenza clinica

Gli studi clinici hanno fornito risultati non univoci e spesso contraddittori. In un recente studio italiano (15) un profilo lipidico aterogeno, caratterizzato da bassi livelli di colesterolo HDL ed elevati valori di colesterolo LDL e di trigliceridi, correlava con la maggiore densità minerale ossea (BMD) in due coorti di soggetti sani. Anche altri studi hanno mostrato l'esistenza di una correlazione inversa fra livelli di HDL colesterolo e BMD (16). La relazione tra assetto lipidico e densità minerale ossea presenta una notevole complessità di fondo alla quale numerosi fattori possono partecipare, prima fra tutti l'impregnazione estrogenica. Il confronto di donne in pre-menopausa con donne in post-menopausa ha fatto evidenziare una modesta ma significativa relazione inversa fra i valori di colesterolo totale, colesterolo-LDL e BMD nelle donne in menopausa non trattate con terapia ormonale (17). Tutto questo può suggerire che nella donna in menopausa, maggiormente esposta al rischio cardiovascolare a causa dell'ipoestrogenismo, la dislipidemia può avere un impatto sfavorevole sulla massa ossea, tesi che viene confermata da dati emersi da ulteriori studi che hanno preso in considerazione donne in menopausa e in sovrappeso (18, 19). È interessante notare come l'esposizione continuata nel tempo a elevati livelli di colesterolemia non sembra condizionare una più intensa perdita di massa ossea. I risultati del *Framingham Osteoporosis Study*, che comprendeva una coorte piuttosto ampia di 1162 uomini e donne ai quali erano stati misurati i valori di colesterolemia nei precedenti 34 anni, ha evidenziato l'assenza di una relazione tra livelli di colesterolo e BMD. In particolare, i soggetti che nel corso del tempo erano andati incontro a un rialzo dei livelli di colesterolemia presentavano un valore di BMD sovrapponibile a quelli che mantenevano i livelli basali (20). In un altro studio prospettico con un follow-up di 8 anni (21), che prendeva in considerazione la relazione fra colesterolemia e BMD in 340 donne in menopausa, è stata riscontrata una relazione tra l'incremento dei livelli di colesterolemia al termine del periodo di osservazione e la riduzione della BMD. L'assenza di effetti sugli indici di *turn-over* osseo sug-

geriva un ruolo importante della carenza estrogenica piuttosto che della colesterolemia.

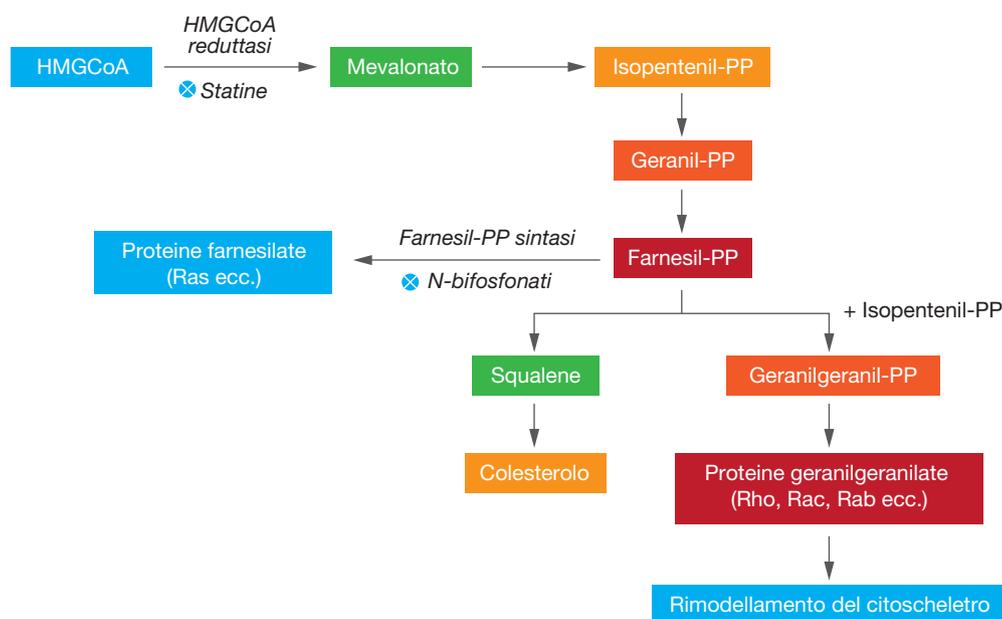
Anche nel soggetto diabetico i pochi studi effettuati non chiariscono il problema. Analizzando la relazione fra ipercolesterolemia e BMD in 783 soggetti con diabete mellito tipo 2, è stata osservata una maggiore frequenza di osteopenia o osteoporosi in soggetti ipercolesterolemici rispetto a quelli non ipercolesterolemici (32,8 vs 12,2%,  $p < 0,001$ ) (22). In un altro studio, che ha preso in considerazione 4929 soggetti di entrambi i sessi, di cui 962 diabetici, non è stata registrata alcuna associazione fra diabete mellito e BMD nelle donne, mentre negli uomini diabetici di razza caucasica era presente una più elevata probabilità di avere ridotti livelli di BMD, rispetto ai non diabetici. Inoltre, tanto i livelli di HDL-colesterolo che quelli di LDL-colesterolo non risultavano correlati alla BMD nel totale dei soggetti in studio, diabetici e non diabetici (23).

Benché studi pre-clinici *in vitro* e *in vivo* supportino l'ipotesi di una relazione tra dislipidemia e metabolismo osseo, solamente pochi studi di associazione mostrano una correlazione negativa tra i livelli di colesterolo totale, colesterolo-LDL e BMD. Tale dato risulta più frequente in donne in menopausa, presumibilmente a causa dell'interferenza dell'ipoestrogenismo sul metabolismo lipidico.

## Statine e rischio di fratture

La maggior parte delle terapie farmacologiche attualmente impiegate nel trattamento dell'osteoporosi è mirata alla prevenzione o al rallentamento della perdita ossea, piuttosto che al potenziamento dell'osteogenesi. Alla luce delle considerazioni sopra esposte, è stato suggerito che le statine possano interferire sul metabolismo osseo (24). Gli effetti delle statine sul metabolismo osseo sarebbero da ascrivere ai loro effetti pleiotropici che coinvolgono la stessa via metabolica su cui agiscono i bifosfonati (Figura 3) (25, 26). Il blocco della sintesi di mevalonato si riflette, infatti, nella mancata produzione di precursori isoprenoidi responsabili della prenilazione di piccoli peptidi ad attività GTPasica, a loro volta implicati nella regolazione dell'attività osteoclastica. La mancata attivazione delle GTPasi si traduce in un aumento dell'apoptosi degli osteoclasti, con conseguente riduzione del riassorbimento osseo (27). È stato inoltre descritto in studi *in vitro* e in alcuni studi *in vivo* un effetto anabolico delle

Figura 3 **Pathway della biosintesi del colesterolo e siti di azione delle statine e dei bifosfonati contenenti nitrogeno**



statine da ascrivere alla loro capacità di potenziare l'espressione di BMP-2 (28). Questa proprietà sembra essere appannaggio soprattutto delle statine maggiormente lipofile, del tipo lovastatina, simvastatina e fluvastatina, tutte capaci di favorire l'espressione di mRNA per BMP-2 e la produzione di BMP-2 da parte di osteoblasti (28). L'effetto delle statine su BMP-2 viene abolito dall'aggiunta di mevalonato, suggerendo la dipendenza dell'azione pro-osteogenica dall'inibizione dell'HMGCoa reduttasi, enzima di regolazione della tappa limitante della biosintesi del colesterolo.

Questi dati hanno dato l'avvio a studi per valutare l'utilità clinica delle statine in rapporto alla salute ossea e alla preservazione della massa ossea. Uno studio caso-controllo (29), condotto su 1222 pazienti di età superiore ai 65 anni con frattura di bacino e 4888 controlli senza frattura, ha evidenziato una riduzione del rischio di frattura con la esposizione a statine nei 180 giorni o nei 3 anni precedenti (50 e 43%, rispettivamente). Questi risultati non variavano anche dopo correzione per i principali fattori confondenti. Un ulteriore studio caso-controllo ha utilizzato i dati dell'*UK-based General Practitioners Record Database* (GPRD), identificando 3940 pazienti (casi) con frattura e 23.379 pazienti di controllo appaiati per età, sesso e frequenza di contatti con il medico generalista: i soggetti che

assumevano statine avevano un più basso rischio di fratture in genere e di fratture del bacino rispetto ai controlli (30), sebbene l'effetto protettivo di questa classe di farmaci risultasse evidente solo per esposizioni brevi (1-4 mesi). In entrambi gli studi, tuttavia, l'utilizzo di farmaci ipocolesterolemizzanti differenti dalle statine non era associato a una diminuzione del rischio di fratture. Un'altra analisi (31), effettuata sullo stesso database (GPRD) impiegato nello studio precedente (30), giungeva a conclusioni differenti: in più di 80.000 casi con fratture e altrettanti controlli senza fratture l'esposizione al trattamento con statine non modificava il rischio di fratture. È probabile che la presenza di fattori confondenti residui, come l'obesità (si associa con ipercolesterolemia e ridotto rischio di fratture) oppure differenze metodologiche nella scelta dei casi, abbia giocato un ruolo.

In una recente meta-analisi (32), che ha preso in considerazione 4 studi prospettici che avevano confrontato l'incidenza di fratture in 1691 donne esposte a statine e 20.831 soggetti non esposti, l'impiego di statine risultava correlato a una diminuzione del rischio di fratture oscillante dal 38 all'81%, non significativo dopo aggiustamento per età, BMI, attività fisica, abitudine al fumo e utilizzo di bifosfonati o estrogeni. L'ulteriore analisi di 8 studi osservazionali, che inclu-

deva i 4 precedenti, evidenziava una riduzione del rischio del 57% per le fratture del bacino tra gli utilizzatori di statine e del 31% per fratture non vertebrali. Infine, l'analisi degli unici due trial controllati (33, 34) non mostrava alcun effetto protettivo della terapia con statine sulle fratture del bacino (OR 0,87; 95%CI 0,48-1,58) o su quelle non vertebrali (OR 1,02; 95%CI 0,83-1,26). Tanto nello studio LIPID (*Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*) che nel 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) (33, 34) l'impiego di statine non risultava associato a una riduzione del rischio di fratture rispetto al placebo. Non è ancora chiaro il perché della discrepanza esistente tra i risultati degli studi osservazionali e dei trial clinici controllati. Fattori variabili confondenti non considerati negli studi osservazionali potrebbero essere i responsabili di tale contraddizione. Ulteriori trial clinici appositamente disegnati potranno aiutare a chiarire la relazione fra uso di statine e rischio di fratture.

## Statine e massa ossea

La BMD, insieme al *turn-over* osseo, rappresenta uno dei maggiori determinanti del rischio di fratture ed è considerata un parametro essenziale per gli studi mirati a valutare gli effetti dei farmaci sull'osso. In uno studio retrospettivo Chung et al. (35) hanno dimostrato un significativo aumento della BMD in 36 soggetti diabetici che facevano uso di statine rispetto ai 33 soggetti che non le assumevano. Un incremento della densità ossea è stato inoltre osservato in un piccolo gruppo di donne ipercolesterolemiche in post-menopausa (n=30) trattate per un anno con 40 mg/die di simvastatina (36) e in un altro studio caso-controllo effettuato in 41 donne in post-menopausa che utilizzavano statine (37). Al contrario, altri studi non suggeriscono un effetto positivo delle statine sull'osso. I dati dello studio prospettico *Women's Health Initiative Observational Study*, ottenuti in 7846 donne in post-menopausa (50-79 anni) che impiegavano statine e 85.870 donne che non le utilizzavano, non dimostravano nessun aumento del rischio di frattura con l'esposizione alle statine. Inoltre, la BMD non mostrò alcuna differenza tra utilizzatrici e non utilizzatrici nelle 6442 donne in cui fu possibile effettuarla (38). Simili risultati sono stati riscontrati in un altro studio prospettico (*Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study*), con un follow-up di 4,5 anni, in 620 donne (età 53-64 anni) di cui 118 utilizza-

trici e 502 non utilizzatrici di statine; paradossalmente, in questo studio elevati livelli di colesterolo erano associati a maggiore densità ossea (39). Il trattamento per un anno con 40 mg al giorno di simvastatina in 82 donne in menopausa e con osteopenia documentata non modificava la BMD nella maggioranza dei punti presi in considerazione (40). Le statine potrebbero potenziare gli effetti della terapia estrogenica sostitutiva. Nello studio di De Leo (41) 87 donne in menopausa in trattamento con terapia combinata sono state confrontate con donne che assumevano la sola terapia ormonale sostitutiva: la BMD risultava significativamente maggiore fra le donne che assumevano statine e terapia ormonale rispetto ai soggetti del gruppo di controllo. Allo stesso modo, l'atorvastatina, in combinazione col risendronato, ha mostrato un effetto additivo nel migliorare la BMD a livello lombare in donne in menopausa ipercolesterolemiche affette da osteoporosi (42).

Benché la maggior parte degli studi epidemiologici sia stata condotta misurando la BMD o il rischio di fratture, sono state studiate anche le variazioni dei principali *markers* biochimici di osteogenesi (osteocalcina, fosfatasi alcalina ossea) e di riassorbimento osseo per valutare il potenziale terapeutico delle statine nel trattamento dell'osteoporosi. Il primo studio longitudinale a favore di quest'ipotesi ha avuto come oggetto la valutazione degli effetti di un anno di trattamento con simvastatina sulla BMD e sugli indici di *turn-over* osseo (37). Dallo studio è emerso il significativo aumento della fosfatasi alcalina ossea nei soggetti trattati rispetto al gruppo di controllo, mentre non è stata registrata alcuna variazione del C-telopeptide del collagene di tipo I (CTX, indice di *turn-over* osseo). In un precedente studio randomizzato controllato, mirato al confronto degli effetti sugli indici del metabolismo osseo e sul profilo lipidico di pazienti ipercolesterolemici trattati con simvastatina e atorvastatina, sia la fosfatasi alcalina ossea sia il CTx risultavano essere ridotti fra i pazienti trattati con simvastatina, mentre nessuna variazione nei livelli dei suddetti indici era osservata fra i pazienti in trattamento con atorvastatina (43).

## Dati contraddittori

La discrepanza fra i dati emersi dagli studi sperimentali pre-clinici (attestanti un effetto potenzialmente favorevole delle statine sulla salute del tessuto osseo) e da quelli clinici potrebbe derivare dal diverso metodo di

somministrazione del farmaco e dal differente tempo di esposizione ad esso nei modelli sperimentali animali. Altra variabile da tenere in conto è la differente sensibilità di osteoblasti e osteoclasti alle statine, che potrebbe risentire dei diversi dosaggi utilizzati nella pratica clinica. Inoltre, i differenti livelli di lipidi plasmatici negli animali da laboratorio avrebbero potuto condizionare la risposta alle statine o l'associazione con la salute ossea (44).

Anche all'interno degli studi clinici esiste eterogeneità, considerando i diversi risultati degli studi retrospettivi, trasversali o prospettici di breve durata, attestanti un effetto protettivo delle statine su BMD e rischio di fratture in donne in post-menopausa dislipidemiche, rispetto agli studi prospettici a più ampia casistica oppure ai trial clinici randomizzati. È probabile che i primi (retrospettivi, trasversali o prospettici di breve durata) possano essere stati viziati da bias, del tipo *healthy user effect*, superati negli studi randomizzati e controllati. Le statine lipofile (simvastatina, fluvastatina, lovastatina) potrebbero essere maggiormente efficaci nella preservazione del rischio di fratture per la loro maggiore capacità di concentrarsi nel tessuto osseo, come dimostrato dal fatto che la pravastatina, dalle proprietà idrofile, è risultata inerte sia in studi pre-clinici (45) sia in studi clinici (46). Tuttavia, a causa dell'effetto di *first pass epatico*, che limita la distribuzione delle statine nei tessuti periferici, le concentrazioni di questi farmaci nel tessuto osseo potrebbero essere molto basse e dovrebbero essere necessari dosaggi molto superiori a quelli impiegati nella terapia ipolipemizzante per raggiungere adeguate concentrazioni nel tessuto osseo.

## Conclusioni

Non esistono, al momento, dati sufficienti per raccomandare l'impiego delle statine per la prevenzione dell'osteoporosi. L'ottimizzazione della via di somministrazione, il dosaggio e la scelta di molecole ad alta affinità nei confronti del tessuto osseo restano, a tutt'oggi, campi da approfondire per ulteriori sviluppi.

## Bibliografia

- Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, et al. Incidence and economic burden of osteoporosis related fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res* 22: 465–475, 2007.
- Vogt MT, San Valentin R, Forrest KY, et al. Bone mineral density and aortic calcification: The Study of Osteoporotic Fractures. *Am Geriatr Soc* 45: 140–145, 1997.
- von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 106: 273–278, 1999.
- Hulsmans M, Holvoet P. The vicious circle between oxidative stress and inflammation in atherosclerosis. *J Cell Mol Med* 14: 70–78, 2010.
- Parhami F, Morrow AD, Balucan J, 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* 17: 680–687, 1997.
- Parhami F, Jackson SM, Tintut Y, et al. Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoprotein inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cells. *J Bone Miner Res* 14: 2067–2078, 1999.
- Tietelbaum SL. Ranking c-Jun in osteoclast development. *J Clin Invest* 114: 463–465, 2004.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105: 1135–1143, 2002.
- Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM. RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu Rev Immunol* 20: 795–823, 2002.
- Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: Biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *QJM* 98: 467–484, 2005.
- Parhami F, Mody N, Gharavi N, et al. Role of the cholesterol biosynthetic pathway in osteoblastic differentiation of marrow stromal cells. *J Bone Miner Res* 17: 1997–2003, 2002.
- Gong Y, Slee RB, Fukai N, et al. Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome Collaborative Group. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 107: 513–523, 2001.
- Kato M, Patel MS, Levasseur R, et al. Cbfa1-independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficient in Lrp5, a Wnt coreceptor. *J Cell Biol* 157:3 03–314, 2002.
- Gerdes LU, Vestergaard P, Hermann AP, et al. Regional and hormone-dependent effects of apolipoprotein E genotype on changes in bone mineral in perimenopausal women. *J Bone Miner Res* 16: 1906–1916, 2001.
- Adami S, Braga V, Zamboni M, et al. Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men. *Calcif Tissue Int* 74: 136–142, 2004.
- D'Amelio P, Pescarmona GP, Gariboldi A, et al. High density lipoproteins (HDL) in women with postmenopausal osteoporosis: A preliminary study. *Menopause* 8: 429–432, 2001.
- Makovey J, Chen JS, Hayward C, et al. Association between serum cholesterol and bone mineral density. *Bone* 44: 208–213, 2009.
- Orozco P. Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein (a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women. *Eur J Epidemiol* 19: 1105–1112, 2004.
- Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* 49: 211–217, 2002.

20. Samelson EJ, Cupples LA, Hannan MT, et al. Long-term effects of serum cholesterol on bone mineral density in women and men: The Framingham Osteoporosis Study. *Bone* 34: 557–561, 2004.
21. Tankó LB, Bagger YZ, Nielsen SB, et al. Does serum cholesterol contribute to vertebral bone loss in postmenopausal women? *Bone* 32: 8–14, 2003.
22. Koshiyama H, Wada Y, Nakamura Y. Hypercholesterolemia as a possible risk factor for osteopenia in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 161: 1678, 2001.
23. Broussard DL, Magnus JH. Influence of cardiovascular disease risk factors on the relationship between low bone mineral density and type 2 diabetes mellitus in a multiethnic US population of women and men: A cross-sectional study. *Genet Med* 5: 229–238, 2008.
24. Jadhav SB, Jain GK. Statins and osteoporosis: New role for old drugs. *J Pharm Pharmacol* 58: 3–18, 2006.
25. van Beek E, Lowik C, van der Pluijm G, et al. The role of geranylgeranylation in bone resorption and its suppression by bisphosphonates in fetal bone explants in vitro: A clue to the mechanism of action of nitrogen containing bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 14: 722–729, 1999.
26. Benford HL, Firth JC, Auriola S, et al. Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonates drugs. *Mol Pharmacol* 56: 131–140, 1999.
27. Coxon FP, Rogers MJ. The role of prenylated small GTP-binding proteins in the regulation of osteoclast function. *Calcific Tissue Int* 92: 80–84, 2003.
28. Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 286: 1946–1949, 1999.
29. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, et al. HMGcoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 283: 3211–3216, 2000.
30. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 283: 3205–3210, 2000.
31. van Staa TP, Wegman S, de Vries F, et al. Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 285: 1850–1855, 2001.
32. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, et al. Use of statins and fracture: Results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controller trials. *Arch Intern Med* 164: 146–152, 2004.
33. Reid IR, Hague W, Emberson J, et al. Effect of pravastatin on frequency of fractures in the LIPID study: Secondary analysis of randomized controlled trial. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease. *Lancet* 357: 509–512, 2001.
34. Pedersen TR, Kjekshus J. Statin drug and the risk of fracture. *JAMA* 284: 1921–1922, 2000.
35. Chung YS, Lee MD, Lee SK, et al. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1137–1142, 2000.
36. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, et al. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turn-over in hypercholesterolemic post-menopausal women: A 1-year longitudinal study. *Bone* 32: 427–433, 2003.
37. Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increase bone mineral density in post-menopausal women. *Lancet* 355: 2218–2219, 2000.
38. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: Results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med* 139: 97–104, 2003.
39. Sirola J, Sirola J, Honkanen R, et al. Relation of statin use and bone loss: A prospective population-based cohort study in early post-menopausal women. *Osteoporos Int* 13: 537–541, 2002.
40. Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, et al. Effects of simvastatin on bone turnover and BMD: A 1-year randomized controlled trial in post-menopausal osteopenic women. *J Bone Miner Res* 19: 737–744, 2004.
41. De Leo V, Morgante G, La Marca A, et al. Combination of statins and hormone replacement therapy in postmenopausal women is associated with increase bone mineral density. *Gynecol Endocrinol* 17: 329–332, 2003.
42. Tanrivedi HA, Barut A, Sarikaya S. Statins have additive effects to vertebral bone mineral density in combination with risedronate in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 120: 63–68, 2005.
43. Stein EA, Farnier M, Waldstreicher J, et al. Simvastatin/Atorvastatin Study Group. Effects of statins on biomarkers of bone metabolism: A randomized trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 11: 84–87, 2001.
44. Demer LL. Boning up (or down) on statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 1565–1566, 2001.
45. Maritz FJ, Conradie MM, Hulley PA, et al. Effects of statins on bone mineral density and bone histomorphometry in rodents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 1636–1641, 2001.
46. Schoofs MW, Sturkenboom MC, Van Der Klift M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and risk of vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 19: 1525–1530, 2004.

