

Yezerka I, Hernández Hernández JL, Olmos Martínez JM, González Macías J

Unidad de Metabolismo Óseo - Servicio de Medicina Interna - Hospital Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria - RETICEF

Dislipemia y metabolismo óseo. ¿Un vínculo común de la osteoporosis y la aterosclerosis?

Correspondencia: José Luis Hernández Hernández - Unidad de Metabolismo Óseo - Servicio de Medicina Interna - Hospital Marqués de Valdecilla - Avda. Valdecilla, s/n - 39008 Santander
Correo electrónico: hernandezjluis@gmail.com

Fecha de recepción: 17/07/2010

Fecha de aceptación: 12/09/2010

Resumen

La magnitud del problema de salud pública relacionado con la enfermedad cardiovascular (ECV) y la osteoporosis ha sido ampliamente documentado en la literatura médica en los últimos años, y recientemente se ha propuesto la existencia de mecanismos patogénicos comunes. La dislipemia es uno de los factores de riesgo más importantes en la génesis y desarrollo de la arteriosclerosis, y, por tanto, de la ECV, que continúa siendo la primera causa de muerte en los países occidentales. Por otro lado, la osteoporosis y su complicación más grave, la fractura, representan una verdadera epidemia en nuestros días. En este contexto, la relación entre dislipemia y metabolismo óseo ha sido comunicada por varios autores, aunque los resultados no han sido del todo consistentes. La finalidad de éste trabajo es realizar una revisión de los estudios existentes acerca de la posible asociación entre la dislipemia y diferentes aspectos del metabolismo óseo.

Palabras clave: *Dislipemia, Arteriosclerosis, Enfermedad cardiovascular, Osteoporosis, Fractura, Densidad mineral ósea, Marcadores de remodelación ósea.*

Dyslipidemia and bone metabolism. A common bond of the osteoporosis and the atherosclerosis?

Summary

The magnitude of the public health problem related to cardiovascular disease (CVD) and osteoporosis has been widely documented in the medical literature in the last decades, and common pathogenic links have been recently proposed. Dyslipidemia is one of the most important risk factors in the genesis and development of atherosclerosis, and therefore of CVD, which remains the leading cause of cardiovascular mortality in western countries. On the other hand, osteoporosis and its more serious consequence; fracture, represent a true epidemic nowadays. In this context, the relationship between dyslipidemia and bone metabolism has been addressed by several investigators, although results have been inconsistent. The purpose of this paper is to review the medical literature about the possible association between dyslipidemia and several aspects of bone metabolism.

Key words: *Dyslipidemia, Arteriosclerosis, Cardiovascular disease, Osteoporosis, Fracture, Bone mineral density, Bone turnover markers.*

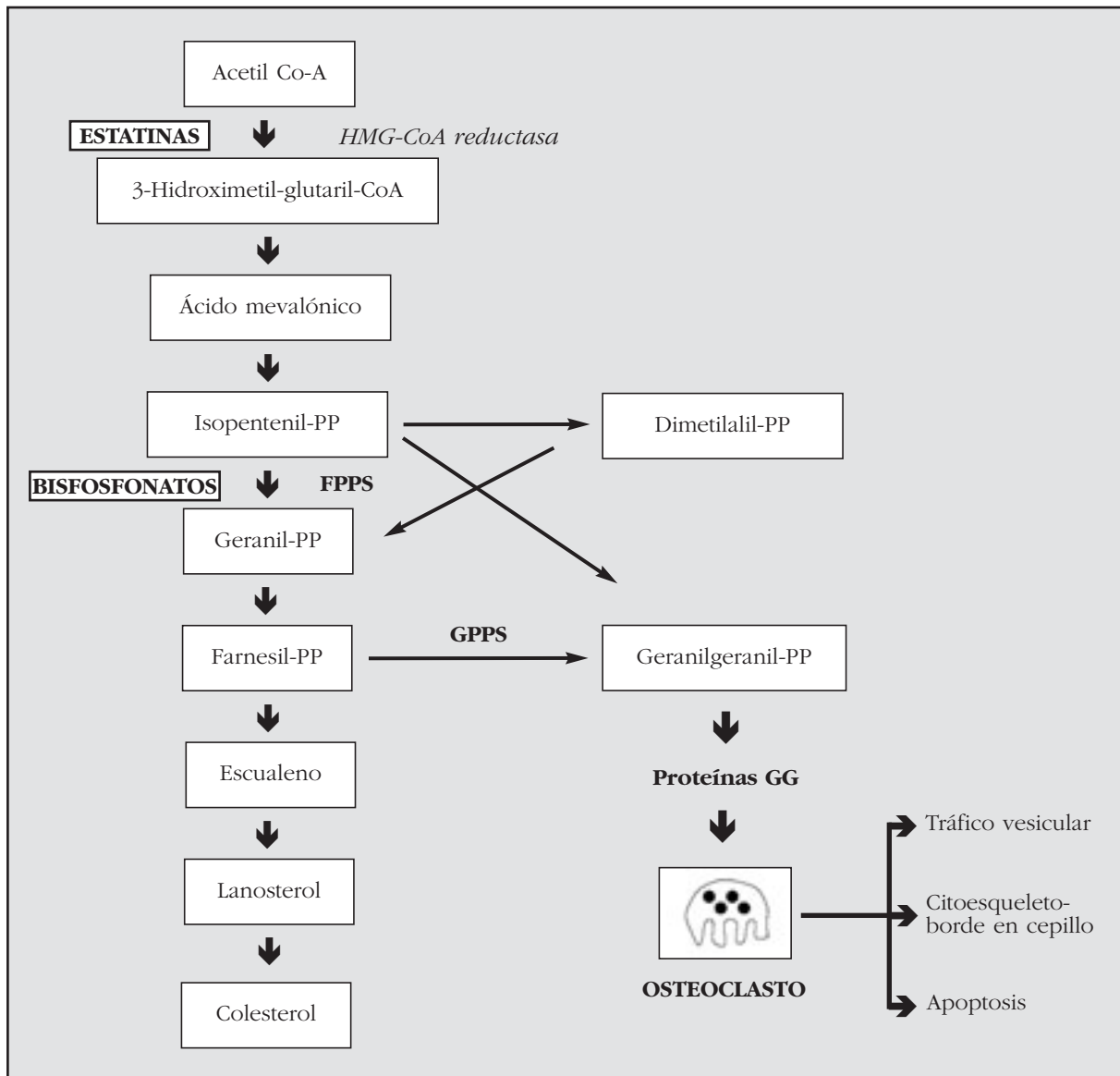
Introducción

La base patogénica común de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares (ECV) es la arteriosclerosis, proceso de naturaleza multifactorial, en cuyo origen se implican varios factores de riesgo, siendo la dislipemia uno de los más importantes. Al igual que la arteriosclerosis, la osteoporosis presenta una alta prevalencia en la población y una importante morbimortalidad asociada. Es por ello de gran interés estudiar las posibles asociaciones entre ambas, con la finalidad de promover las actividades de prevención primaria con mayor potencial y priorizar las intervenciones sobre los factores de riesgo de ambas entidades.

La relación entre la arteriosclerosis y la osteoporosis parece ir más allá de una mera coincidencia de factores de riesgo comunes. Es más, en los últimos años, se ha planteado la posible existencia de vínculos patogénicos e interacciones fisiopatológicas entre el metabolismo óseo y los factores de riesgo de la ECV. Este hecho ha quedado refrendado por el descubrimiento de alguno de los mecanismos moleculares de acción de las estatinas y los bisfosfonatos¹, a los que se atribuyen efectos antiaterogénos mediante la reducción de la acumulación de lípidos y de la fibrosis en la placa de ateroma, al igual que la inhibición de la calcificación extraósea². Por otra parte, las estatinas inhiben el paso limitante de la ruta biosintética del colesterol: la conversión de 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A en mevalonato, disminuyendo la síntesis de éste y de isoprenoides, lo cual afecta también a la función osteoclastica, lo que representa un efecto común con los aminobisfosfonatos (Figura 1)^{3,4,5}.

Recientemente se ha propuesto que la dislipemia podría ser un factor de riesgo común para la ECV y la osteoporosis. Estudios *in vitro* han demostrado que los productos de oxidación lipídica en el espacio subendotelial de las arterias del hueso inhiben la diferenciación osteoblástica⁶, y que la hiperlipemia potencia la actividad de los osteoclastos⁷. También cabe destacar la presencia de productos de oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en las placas ateroscleróticas⁸. Se ha hablado de una similitud entre el proceso de mineralización ósea y la calcificación vascular, y los factores que pueden influir en el desarrollo de ambas, como por ejemplo la presencia de LDL oxidadas, con su elevado potencial aterogénico⁶. Aunque el mecanismo intrínseco preciso de dicho nexo aún no se conoce, recientemente se ha comprobado que las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) tienen un efecto regulador de la diferenciación osteoblástica y de la calcificación vascular. De hecho, el tratamiento prolongado con HDL-C inhibe la calcificación de las células vasculares y la actividad osteogénica inducida por citocinas inflamatorias, como las interleucinas 1 β y 6⁹. Además, la activación osteoclastica se ve favorecida por otras citoquinas con efecto inflamatorio¹⁰, como el factor estimulante de colonias tipo 1 (CSF-1), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), y el ligando de unión al receptor activador NF- κ B (RANKL), también presente en la placa aterosclerótica¹¹. De acuerdo con lo anteriormente mencionado, las estatinas podrían ser un fármaco útil en el tratamiento de la osteoporosis, ya que no sólo comparten con los bisfosfonatos propiedades antiinflamatorias, sino que también poseen carac-

Figura 1. Vía metabólica del colesterol. Implicación de estatinas y aminobisfosfonatos



PP: pirofosfato; FPPS: farnesil pirofosfato sintetasa; GPPS: geranil pirofosfato sintetasa; HMG: hidroxi-metil-glutaril; CoA: coenzima A. Modificado de Hernández *et al.*¹

terísticas moduladoras sobre la formación y la resorción ósea¹²⁻¹⁴.

Sin embargo, los estudios realizados con la finalidad de establecer un claro nexo patogénico entre la alteración de los parámetros del metabolismo lipídico, la densidad mineral ósea (DMO) y/o las fracturas osteoporóticas, no han sido concluyentes.

El propósito del presente trabajo es realizar una revisión de los estudios más relevantes a cerca de la posible asociación entre la dislipemia y diferentes aspectos del metabolismo óseo, en concreto: la DMO, los marcadores de remodelado óseo, las hormonas calciotropas y las fracturas osteoporóticas. Finalmente, haremos una breve reseña de la repercusión de alguno de los princi-

pales tratamientos farmacológicos (en concreto, estatinas y bisfosfonatos) en ambas enfermedades.

Alteración del metabolismo lipídico y densidad mineral ósea

La mayor parte de los trabajos han explorado esta asociación en mujeres postmenopáusicas, y además, muchos de ellos han incluido pacientes en tratamiento con fármacos hipolipemiantes, por lo que los resultados en este sentido han sido poco consistentes. La principal cuestión probablemente sea si existe o no una relación directa entre la densidad mineral ósea y los lípidos séricos o si esa hipotética asociación es debida a factores de confusión (principalmente el estado estrogénico en el caso de las mujeres).

Así pues, las alteraciones de los parámetros del metabolismo lipídico se han relacionado con la DMO en diferentes trabajos, aunque con resultados en muchos casos contradictorios. En la cohorte de Framingham, Samelson *et al.*¹⁵ estudiaron a 712 mujeres y 450 hombres con edades comprendidas entre los 32 y los 61 años. En un primer período de estudio (1953-55), se realizó un análisis densitométrico a nivel de la cadera, la columna lumbar y el radio distal, además de determinaciones de laboratorio y encuestas de factores de riesgo cardiovascular, que fueron repetidos en la segunda fase del mismo (1988-89). No se encontró una asociación significativa entre los niveles séricos de colesterol en ambos sexos, y la DMO en las áreas consideradas, salvo en la diáfisis radial, donde la asociación con el colesterol total fue inversa en el grupo de varones. En dicho estudio se concluye que los niveles séricos de colesterol total no parecen influir significativamente sobre la DMO, ni en hombres ni en mujeres.

Poli *et al.*¹⁶, en un estudio que incluyó a 1.303 mujeres postmenopáusicas observaron que aquellas con niveles plasmáticos de LDL-C ≥ 160 mg/dL tenían más del doble de probabilidad de presentar osteopenia lumbar que las mujeres con niveles de LDL-C más bajos. Yamaguchi *et al.*¹⁷ hallaron una asociación inversa entre los niveles de LDL-C y la DMO a nivel del antebrazo y de columna lumbar, y directa entre el HDL-C y la DMO en las áreas mencionadas en 214 mujeres japonesas postmenopáusicas. Observaron también que las mujeres con fracturas vertebrales prevalentes tenían niveles más bajos de triglicéridos que las mujeres no fracturadas.

Makovey *et al.*¹⁸, en un estudio longitudinal, llevado a cabo con 497 mujeres gemelas con edades comprendidas entre los 20 y 81 años (224 en etapa premenopáusica, y 273 en la postmenopáusica; 156 en tratamiento con terapia hormonal sustitutiva (THS), y 117 sin ella). Examinaron la influencia de la edad, el *estatus* menopáusico y la THS sobre el colesterol sérico y la DMO (medida en columna lumbar, cadera total, cuello femoral y corporal total, mediante absorciometría radiológica dual -DXA-). Observaron una relación inversa entre los niveles de colesterol total y de LDL-C con la DMO a nivel de columna lumbar y en la medición corporal total, en las mujeres postmenopáusicas, además de una relación negativa entre HDL-C y DMO en cadera, que parecía modificarse con la THS.

Nuzzo *et al.*¹⁹, investigaron la calidad ósea en 256 mujeres postmenopáusicas estratificadas según la ausencia (colesterol total < 200 mg/dl; n= 180) o presencia (colesterol total ≥ 200 mg/dl; n= 76) de hipercolesterolemia (a su vez, divididas en subgrupos en función de si recibían tratamiento dietético o estatinas). El estudio se realizó mediante ultrasonidos (QUS) en las falanges proximales de la mano, observando una reducción estadísticamente significativa de la velocidad del ultrasonido (AD-SoS) en sujetos con hipercolesterolemia en comparación con los controles. No encontraron diferencias significativas en el AD-SoS en el grupo

de pacientes con hipercolesterolemia en tratamiento dietético respecto a los que recibieron estatinas, concluyendo que la hipercolesterolemia *per se* podría ser un factor de riesgo para el deterioro óseo y que las estatinas podrían ejercer un efecto protector sobre el hueso independiente de la ingesta de calcio.

En un estudio de 52 mujeres postmenopáusicas con sobrepeso, Orozco *et al.*²⁰ observaron que las pacientes con un perfil lipídico aterogénico (colesterol total ≥ 240 mg/dl o LDL-C >160 mg/dl) presentaron una DMO más baja en la columna lumbar y en el cuello femoral, así como un mayor riesgo de osteopenia, en comparación con las pacientes con un perfil lipídico normal, sugiriendo una posible asociación de la hiperlipidemia con la osteoporosis.

Sin embargo, Solomon *et al.*²¹, en un trabajo que incluyó a 13.592 participantes en el estudio NHANES III (1988-1994), y excluyendo a los sujetos con terapia hipolipemiante, no objetivaron ninguna relación significativa entre los parámetros del metabolismo lipídico y la DMO de cadera medida con DXA.

Adami *et al.*²², estudiaron esta relación en dos cohortes de sujetos: una cohorte clínica que incluyó 236 mujeres pre y postmenopáusicas de entre 35 y 82 años, que habían sido atendidos en una consulta especializada de osteoporosis, y una cohorte poblacional (265 varones y 481 mujeres de entre 68 y 75 años). En la cohorte clínica se evidenció una relación negativa entre la DMO lumbar y de cadera y los niveles de HDL-C, y positiva con los niveles de triglicéridos séricos. En la cohorte comunitaria se encontraron las mismas correlaciones entre dichos lípidos y la DMO en cadera y en medición corporal total. En ambas, la relación entre el perfil lipídico y la masa ósea permaneció significativa tras ajustar por el índice de masa corporal y el peso.

En la cohorte de Hertforside²³ en Gran Bretaña, que incluyó a 465 mujeres y 48 varones, se observó una asociación directa entre la DMO lumbar y de cadera total y los niveles de triglicéridos en ambos sexos, así como una relación inversa entre el HDL-C y la DMO lumbar en varones y la DMO de cadera total en ambos sexos. Sin embargo estas asociaciones se neutralizaban al ajustar por el porcentaje de grasa corporal. No se observó ninguna asociación entre la DMO y el colesterol total o el LDL-C.

En un reciente trabajo que analizó a 289 varones incluidos en la cohorte de Camargo²⁴, observamos una asociación directa entre los niveles séricos de colesterol total, LDL-C y el cociente LDL-C/HDL-C y la DMO en columna lumbar y cadera. No evidenciamos ninguna relación con el HDL-C o los triglicéridos. Tras controlar por las variables de confusión se puso de manifiesto que los varones con hipercolesterolemia tenían una mayor DMO, en las mediciones de cadera, respecto a los varones con normocolesterolemia. Además en el estudio ultrasonográfico óseo, se detectó una correlación positiva entre los niveles de triglicéridos

Tabla 1. Principales estudios que relacionan el uso de estatinas y el riesgo de fractura

Autor ^{ref}	Población	Estudio	Casos	Controles	Tratamiento	Resultados (OR con IC 95%) tras ajustes
Meier <i>et al.</i> ⁵⁰	♂ y ♀ 50-89 años (Gran Bretaña) N=27.319, edad media 77/76 años	Casos y controles	3.940 sujetos con fractura ósea previa en cualquier localización	23.379 sujetos sin antecedentes personales de fractura	Estatinas, fibratos, otros hipolipemiantes	↓ riesgo fracturas con estatinas (OR 0,55; 0,44-0,69) No efectos con otros hipolipemiantes (OR 0,87; 0,7-1,08)
Wang <i>et al.</i> ⁴⁹	♂ y ♀ > 65 años (EEUU) N=6.110, media de edad: 82/82 años	Casos y controles	1.222 sujetos con fractura de cadera	4.888 sujetos sin fractura	Estatinas	↓ riesgo de fractura de cadera (OR 0,29; 0,10-0,81) ↓ riesgo de fractura de cadera (OR 0,50; 0,4-0,76) ↓ riesgo de fractura de cadera (OR 0,57; 0,40- 0,82)
Chan <i>et al.</i> ⁵¹	♀ >60 años (EEUU) N=3.675, media de edad: 77/76 años	Casos y controles	928 ♀ con fractura en cualquier localización	2.747 ♀ sin fractura	Estatinas	♀ ≥13 dispensaciones farmacológicas de estatinas: ↓ riesgo de fractura 52% (OR 0,48; 0,27-0,83) ♀ <13 dispensaciones: no efecto
Ray <i>et al.</i> ⁵³	♂ y ♀ con edad media de 62 años (EEUU) N=34.584, media de edad: 62/62 años	Estudio retrospectivo Cohorte Programa Medicaid de Tennessee	12.506 sujetos con estatinas, 4.798 sujetos con otros hipolipemiantes 17.280 sujetos sin tto. hipolipemiantes		Estatinas, otros hipolipemiantes	RR en sujetos con uso de estatinas: 0,62 (0,45-0,85) RR uso otros hipolipemiantes: 0,44 (0,26-0,95) Estatinas no son mejores que otros hipolipemiantes en ↓ riesgo de fractura.
Scranton <i>et al.</i> ⁶⁵	♂ y ♀ mayores de 65 años (1998-2001) en EEUU N=91.052, media de edad: 65/59 años	Estudio retrospectivo Cohorte de Población Veterana de EEUU	86.731 ♂ y 4.321 ♀ (28.063 en tto. con estatinas, 2.195 en otro tto. hipolipemiantes) Riesgo de fx determinado por diagnóstico previo/prescripciones calcio o bisfosfonatos		Estatinas, otros hipolipemiantes	↓ riesgo de fractura en 36%(OR 0,64; 0,58-0,72) en sujetos con tto. con estatinas en comparación con otros hipolipemiantes (32%; OR 0,67; 0,50- 0,91)
Bauer <i>et al.</i> ⁶⁶	8 estudios observacionales (4 estudios prospectivos -SOF, FIT, HERS, Rotterdam-) 2 ensayos clínicos	Metanálisis	SOF: N=9.704 ♀, edad media 75/77 años, casos=1.083, seguimiento 4 años FIT: N=6.459 ♀, edad media 69/69 años, casos=1.241, seguimiento 3,6 años, HERS:N=2.763 ♀,edad media 66/67 años, casos=271, seguimiento 4,5 años Rotterdam: N=4.878 ♀, edad media 66/72 años, casos=726, seguimiento 5,3 años		Estatinas	Estudios observacionales: usuarios estatinas para fractura de cadera: OR 0,43 (0,25-0,75) y fractura no vertebral: 0,69 (0,55-0,88). Ensayos clínicos: uso de estatinas para fractura de cadera: OR 0,87 (0,48-1,58) y fractura no vertebral: OR 1,02 (0,83-1,26)
Toh <i>et al.</i> ⁶⁷	Base de datos: Medline, Embase y Cochran N=522.507 sujetos	Metanálisis:15 artículos (6 estudios de casos-controles, 8 cohortes -6 prospectivas, 2 retrospectivas-, 4 análisis <i>post hoc</i> de ensayos aleatorios controlados)	N=522.507 sujetos, con 109.919 fracturas incluidas en el análisis		Estatinas	↓ riesgo de fractura OR=0,77; 0,66-0,90 (uso de estatinas vs. no uso). El efecto protector de estatinas se halló en estudios de casos-controles (OR=0,62; 0,45-0,85) y en estudios de cohortes (OR=0,77; 0,59-1,00), no en ensayos clínicos aleatorizados. ↓ riesgo de fractura de cadera: OR=0,58 (0,46-0,74), columna vertebral: OR=0,65 (0,48-0,88), otras localizaciones: OR=0,77 (0,6-1,00). Las evidencias no apoyan uso de estatinas en la prevención de fracturas: falta de asociación en ensayos clínicos, heterogeneidad en los estudios observacionales, factores de confusión y posibles sesgos de publicación.

dos y la relación LDL-C/HDL-C y atenuación ultrasónica de banda ancha (BUA) y entre el cociente colesterol total/HDL-C y el índice cuantitativo ultrasonográfico o índice de consistencia (QUI) y el BUA. Sólo otro trabajo, publicado por Buizert *et al.*²⁵, ha analizado el valor de los ultrasonidos en pacientes con dislipemia. Estos autores encontraron una asociación positiva entre el cociente colesterol total/HDL-C y el SOS y BUA y una relación inversa con el HDL-C, en ambos sexos. Nuestros datos y los de Buizert *et al.* indican que un cociente colesterol "malo/bueno" elevado no sólo puede estar en relación con la DMO, sino también con la calidad ósea.

Alteración del metabolismo lipídico, marcadores de remodelado óseo y hormonas calciotropas

Varios estudios *in vitro* y con modelos animales han demostrado algún efecto perjudicial de la dislipemia sobre el metabolismo óseo²². Los estudios *in vitro*, por ejemplo, han señalado que la diferenciación osteoblástica es inhibida por los productos de la oxidación lipídica²⁶. Recientemente se ha propuesto la participación de la vía del mevalonato, tanto en la síntesis de colesterol como en la regulación de la proliferación o apoptosis celular ósea²⁷. También el papel regulador del gen LRP5 en la proliferación osteoblástica²⁸, cuya mutación causa una reducción significativa de la DMO tanto en ratones como en humanos²⁹. Se ha hablado asimismo de las mutaciones del gen LRP6, un homólogo del LRP5, demostrando su papel en la reducción de la masa ósea en ratones³⁰ y su vinculación genética con la enfermedad coronaria temprana, los factores de riesgo metabólico y la osteoporosis en humanos³¹. Además, Parhami *et al.*³² demostraron que la hipercolesterolemia aumenta la actividad osteoclástica y la reducción de la DMO en ratones.

Marcadores de remodelado óseo

En este contexto, son escasos los trabajos que han estudiado los efectos de la hipercolesterolemia o los parámetros lipídicos sobre los marcadores de remodelado óseo (MRO) y los resultados han sido también poco consistentes o incluso contradictorios. Majima *et al.*³³, analizaron los niveles séricos de fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina ósea (FAO) y telopéptido N-terminal de colágeno tipo I (NTx), en 281 pacientes japoneses con hipercolesterolemia y 267 controles. En las mujeres, se evidenciaron valores de FAO significativamente superiores en los casos en comparación con los controles. Los niveles de NTx de los sujetos con hipercolesterolemia fueron significativamente mayores que los de los controles, en ambos sexos. Además, los niveles séricos de FAO y NTx en varones mostraron una correlación inversa con el HDL-C, mientras que ésta fue directa con el colesterol total y el LDL-C en el caso de las mujeres. En ambos sexos, la relación entre los MRO y el perfil lipídico seguía siendo significativa tras el ajuste por las variables de confusión. Estos datos indican una elevación

de los MRO en pacientes dislipémicos, independientemente del sexo.

Aunque los estudios son difíciles de comparar por razones obvias, nuestros datos en el estudio de la cohorte de Camargo no apoyan estos hallazgos y, de hecho, encontramos niveles séricos de PINP y β -CTX más bajos en los individuos con hipercolesterolemia respecto a los controles, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística. Sin embargo, al estratificar por la edad, los niveles séricos de ambos MRO fueron significativamente menores solamente en los pacientes con hipercolesterolemia de entre 70 y 74 años²⁵. Tampoco Brownbill *et al.*³⁴ en un análisis transversal de 136 mujeres postmenopáusicas sanas, sin ningún tratamiento hipolipemiante, encontraron ninguna asociación entre los MRO (osteocalcina sérica y NTx en orina) y la DMO.

Hormonas calciotropas

Respecto a la relación de la vitamina D con la ECV, los resultados son una vez más contradictorios. Por una parte, el exceso de vitamina D favorece el desarrollo de arteriosclerosis en modelos animales³⁵, y por otra, la deficiencia de la misma se relaciona con la cardiopatía isquémica³⁶. Otros autores no encuentran asociación entre la vitamina D y la enfermedad vascular³⁷.

Algo similar ocurre con la hormona paratiroidea (PTH). Hangstrom *et al.*³⁸, en el Estudio de ULSAM, realizado en 958 varones, observaron una relación directa entre los niveles de PTH y la mortalidad cardiovascular. Mientras que Reis *et al.*³⁹, en un estudio transversal realizado en 654 sujetos de edades comprendidas entre los 55 y 96 años, no objetivaron asociación entre los niveles séricos de PTH y la arteriosclerosis carotídea. En una cohorte de 410 varones y 660 mujeres, participantes en el estudio Rancho Bernardo, los mismos autores evidenciaron la existencia de una relación directa entre los niveles de PTH y el síndrome metabólico en varones⁴⁰.

Sin embargo, no hemos encontrado ningún trabajo que analice explícitamente la posible relación entre la vitamina D y/o la PTH con el perfil lipídico o la dislipemia. En el estudio NHANES III previamente comentado²², los niveles de 25OHD no variaron en ninguno de los quintiles de colesterol total sérico, LDL-C o HDL-C. No se midieron los niveles de PTH. En la cohorte de Camargo tampoco objetivamos diferencias significativas respecto a los niveles séricos de 25OHD ó PTH intacta en varones con o sin hipercolesterolemia, lo que sugiere que quizás estas hormonas calciotropas no jueguen un papel importante en la asociación entre el metabolismo óseo y el lipídico²⁴.

Alteración del metabolismo lipídico y fracturas óseas

Durante las últimas décadas, los estudios epidemiológicos han evidenciado un aumento de mortalidad por ECV tanto en pacientes con fracturas osteoporóticas⁴¹, como en sujetos con disminución de la masa ósea no fracturados⁴². El mecanismo

Tabla 2. Estudios que relacionan el efecto hipolipemiante de los bisfosfonatos

Autor ^{Ref.}	Población	Estudio	Casos	Controles	Tratamiento	Resultados
Celiloglu <i>et al.</i> ⁶⁰	72 ♀ (52/51 años) Seguimiento: 1 año	Prospectivo	39 ♀ con osteoporosis en tto. con alendronato	♀ 33 sin tto.	Alendronato 70 mg/semana	Efecto positivo de alendronato en cociente ApoB/ApoAI (p<0,01); ↓reducción de grosor intima- media de carótida al año del inicio del tratamiento (p<0,05)
Guney <i>et al.</i> ⁶³	49 ♀ postme- nopaúsicas (54 años), Seguimiento: 6 meses	Prospectivo	49 ♀ con osteoporosis y dislipemia		Alendronato 10 mg/día	↓CT, triglicéridos y LDL-C. No diferen- cias significativas en HDL-C, ApoAI ni Apo B
Adami <i>et al.</i> ⁶⁴	87 ♀ postme- nopaúsicas (53-72 años) Seguimiento: 1 año	Casos y controles	44 ♀ con osteoporosis en tto. con neridronato	♀ 43 sin tto.	Neridronato 50 mg/ 2 meses	↑HDL-C en 17-18% a los 12 meses (p<0,0001); ↑24% HDL-C/LDL-C a los 12 meses (p<0,01); ↑ApoAI/ApoB (p<0,001); ↓LDL-C a los 4, 8 y 10 meses (p<0,05)
Iwamoto <i>et al.</i> ⁶⁸	121 ♀ postmeno- paúsicas, (69 años) Seguimiento: 1 año	Prospectivo	61 ♀ con osteoporosis en tto. con alendronato	61 ♀ con osteoporosis en tto. con raloxifeno	Alendronato 5 mg/día	No diferencias en el perfil lipídico del grupo en tratamien- to con alendronato

que subyace en la relación entre el colesterol y la fractura osteoporótica puede estar directamente relacionado con la contribución del metabolismo del colesterol a la estructura del hueso.

Una vez más, la relación hallada en los escasos trabajos publicados al respecto, entre las alteraciones del metabolismo lipídico y las fracturas es poco concluyente.

Yamaguchi *et al.*¹⁸, analizaron el perfil lipídico en 214 mujeres postmenopáusicas y su relación con la DMO y con la presencia de fracturas vertebrales. Observaron una relación directa entre el HDL-C y la DMO en la columna lumbar y el antebrazo, y una asociación positiva entre los valores de triglicéridos y la fractura vertebral prevalente.

Otro estudio de casos y controles anidados procedentes de la cohorte SOF⁴⁵, que analizó a 271 mujeres con fractura de fémur proximal (n= 133) y fractura vertebral radiológica (n= 138), no encontró ninguna asociación entre los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL-C o HDL-C, y la incidencia de fractura vertebral o de cadera, una

vez ajustado el modelo estadístico por la edad y el peso corporal.

Ahmed *et al.*⁴⁴, estudiaron el efecto de algunos componentes del síndrome metabólico, entre ellos el perfil lipídico, sobre el riesgo de fractura no vertebral en una cohorte prospectiva de 12.780 varones y 14.211 mujeres de entre 25 y 98 años, seguidos durante 6 años (1994-2001). Observaron que los niveles bajos de HDL-C protegían frente al riesgo de fractura en mujeres y varones obesos.

Sivas *et al.*⁴⁵, revisaron la relación entre el perfil lipídico, las fracturas vertebrales osteoporóticas y la DMO en 107 mujeres postmenopáusicas, con edades comprendidas entre los 45 y 79 años. Analizaron las radiografías dorso-lumbares laterales, la DMO del fémur proximal, del radio y de la columna lumbar mediante DXA y el perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, LDL-C y HDL-C). Los valores de los tres primeros parámetros lipídicos fueron inferiores en las mujeres postmenopáusicas que presentaron por lo menos una fractura vertebral en comparación con las que no las presenta-

ron, permaneciendo significativa dicha relación tras el ajuste por las principales variables de confusión (edad, duración de la menopausia, IMC, entre otros). El aumento de 1 mg/dl del colesterol total, disminuyó el riesgo de presentar una fractura vertebral en un 2,2%, encontrándose también una débil asociación entre las cifras de colesterol total, el LDL-C y la DMO de radio distal.

En el estudio de la cohorte de Camargo no observamos ninguna asociación entre los lípidos séricos y las fracturas vertebrales prevalentes. Sin embargo, encontramos que los niveles séricos de colesterol total ($p < 0,03$) y el LDL-C ($p = 0,04$) fueron más bajos en varones con fracturas no vertebrales prevalentes²⁴.

Repercusión de las estatinas sobre el metabolismo óseo y de los bisfosfonatos sobre el metabolismo lipídico

Recientes trabajos *in vitro* e *in vivo*, han descrito posibles efectos beneficiosos de las estatinas sobre el hueso^{46,47}. En 1999, en un estudio en ratones, se sugirió que las estatinas podían promover la diferenciación osteoblástica a través de la estimulación de BMP-2⁴⁸. Posteriormente, en un estudio observacional, se encontró una asociación inversa entre la fractura de cadera y el uso de estatinas⁴⁹. Desde entonces, varios trabajos han analizado la relación entre las estatinas, la DMO y las fracturas osteoporóticas, aunque con resultados dispares. Se ha observado un efecto protector de las estatinas sobre el hueso en distintos estudios de casos y controles⁵⁰⁻⁵², y en varios estudios de cohortes^{53,54}. Sin embargo, los datos procedentes de ensayos aleatorios controlados (*post hoc*)^{55,56}, y otros estudios observacionales^{57,58}, no encontraron tales hallazgos. En la Tabla 1 se representan los estudios más relevantes sobre la posible asociación entre el uso de estatinas y las fracturas osteoporóticas.

Por otra parte, algunos trabajos han sugerido que los bisfosfonatos, además de disminuir la resorción ósea y el riesgo de fractura, podrían frenar el proceso arteriosclerótico, debido a su efecto sobre la síntesis del colesterol, la progresión de la inflamación y el estrés oxidativo. Aunque la mayoría de los estudios en animales muestran una clara actividad anti-aterogénica de los bisfosfonatos, los datos en humanos no son consistentes⁵⁹. En relación con el metabolismo lipídico, algunos autores han descrito un efecto positivo del alendronato sobre el cociente ApoB/ApoA-I, y la reducción del grosor de la íntima-media carotídea (IMC) en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas⁶⁰. Koshiyama *et al.*⁶¹, evidenciaron en 57 sujetos con diabetes *mellitus* tipo 2 y osteopenia, una disminución del IMC a los 12 meses del inicio del tratamiento cíclico con etidronato. Otros estudios recientes no objetivaron este efecto hipolipemiante del alendronato en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas⁶². Guney *et al.*⁶³, en un análisis de 49 mujeres con osteoporosis y dislipemia, evidenciaron una reducción de las concentraciones de colesterol total, triglicéridos y LDL-C a los 6

meses del inicio del tratamiento con alendronato. Otro estudio realizado por Adami *et al.*⁶⁴, mostró el efecto hipolipemiante de neridronato endovenoso, que se siguió de un aumento del HDL-C, del cociente HDL-C/LDL-C y de la relación ApoA-I/Apo B, así como de una reducción del LDL-C. Los principales estudios que han analizado la acción hipolipemiante de los bisfosfonatos se resumen en la Tabla 2.

Conclusión

La relación entre la osteoporosis y la dislipemia probablemente va más allá de la mera presencia de factores de riesgo conjuntos, y en ella probablemente estén implicados mecanismos patogénicos comunes que favorezcan el desarrollo de ambas enfermedades. A pesar de que los resultados obtenidos en los trabajos realizados hasta el momento no arrojan resultados definitivos, futuros estudios deberán establecer la magnitud de esta relación, en especial a nivel tisular.

Bibliografía

- Hernández JL, Riancho JA, González J. Síndrome metabólico, ¿también del hueso? *Med Clin (Barc)* 2008;130:745-50.
- Persy V, De Broe M, Ketteler M. Bisphosphonates prevent experimental vascular calcification: treat the bone to cure the vessels? *Kidney Int* 2006;70:1537-8.
- Yaturu S. Skeletal effects of statins. *Endocr Pract* 2003;9:315-20.
- Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992;33:1569-82.
- Guijarro C, Egido J. Modulación de la vía de mevalonato: posibles mecanismos de protección vascular por medio de inhibidores de la HMG-CoA reductasa independientes de la reducción de colesterol. *Cardiovascular Risk Factors* 1998;7:48-55.
- 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.
- Tintut Y, Morony S, Demer LL. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells *ex vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:6-10.
- Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991;88:1785-91.
- Parhami F, Basseri B, Hwang J, Tintut Y, Demer LL. High density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res* 2002;91:570-6.
- Das U. Nitric oxide as the mediator of the antiosteoporotic actions of estrogen, statins, and essential fatty acids. *Exp Biol Med* 2002;227:88-92.
- Doherty T, Asotra K, Fitzpatrick LA, Quiao JH, Wilkin DJ, Detrano RC. Calcification in atherosclerosis and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci* 2003;110:11201-6.
- Majima T, Komatsu Y, Fukao A, Ninomiya K, Matsumura T, Nakao K, et al. Short-term effects of atorvastatin on bone turnover in male patients with hypercholesterolemia. *Endocr J* 2007;54:145-51.
- Garrett I, Mundy G. The role of statins as potential targets for bone formation. *Arthritis Res* 2002;237-40.
- Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Massarachia PH, et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalo-

- nate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and jnase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:133-6.
15. Samelsson EJ, Kiel DP, Broe KE, Zhang Y, Cuples LA, Hannan MT, et al. Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 2004;159:589-94.
 16. Poli A, Bruschi F, Cesana B, Rossi M, Paoletti R, Crosignani PG. Plasma low density lipoprotein cholesterol and bone mass in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2003;102:922-6.
 17. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* 2002;49:211-7.
 18. Makovey J, Sheng JS, Hayward C, Williams FM, Sambrook PN. Association between serum cholesterol and bone mineral density. *Bone* 2009;44:208-13.
 19. Nuzzo V, Milita AM, Cerraro T, Monaco A, Florio E, Miano P, et al. Analysis of skeletal status by quantitative ultrasonometry in a cohort of postmenopausal women with high blood cholesterol without documented osteoporosis. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:717-22.
 20. Orozco P. Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein (a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women. *Eur J Epidemiol* 2004;19:1105-12.
 21. Solomon D, Avorn J, Canning CF, Wang P. Lipid levels and bone mineral density. *Am J Med* 2005;118:1414.
 22. Adami S, Braga V, Zamboni M, Gatti D, Rossini M, Bakri J, et al. Relationship between lipids and bone mass in two cohorts of healthy women and men. *Calcif Tissue Int* 2004;74:136-42.
 23. Dennison EM, Syddall HE, Aihie A, Martin HJ, Cooper C. Lipid profile, obesity and bone mineral density: the Hertfordshire Cohort Study. *QJM* 2007;100:297-303.
 24. Hernández JL, Olmos JM, Ramos C, Martínez M, De Juan J, Valero C. Serum lipids and bone metabolism in Spanish men: the Camargo Cohort Study. *End J* 2010;57:51-60.
 25. Buizert PJ, van Schoor NM, Lips P, Deeg DJ, Eekhoff EM. Lipid Levels: A Link Between Cardiovascular Disease and Osteoporosis? *J Bone Miner Res* 2009;24:1103-9.
 26. Tintut Y, Parhami F, Tsingotjidou A, Tetradis S, Territo M, Demer LL. 8-Isoprostaglandin E2 enhances receptor-activated NFkappa B ligand (RANKL)-dependent osteoclastic potential of marrow hematopoietic precursors via the cAMP pathway. *J Biol Chem* 2002;277:14221-6.
 27. Tintut Y, Morony S, Demer LL. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;4:6-10.
 28. Koay MA, Woon PY, Zhang Y, Miles LH, Duncan EL, Ralston SH, et al. Influence of LRP5 polymorphisms on normal variation in BMD. *J Bone Miner Res* 2004;19:1619-27.
 29. Kato M, Patel MS, Levasseur R, Lobov I, Chang BH, Glass DA, 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* 2002;157:303-14.
 30. Kokubu C, Heinzmann U, Kokubu T, Sakai N, Kubota T, Kawai M, et al. Skeletal defects in ringel-schwanz mutant mice reveal that Lrp6 is required for proper somitogenesis and osteogenesis. *Development* 2004;131:5469-80.
 31. Mani A, Radhakrishnan J, Wang H, Mani A, Mani NA, Nelson-Williams C, et al. LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science* 2007;315:1278-82.
 32. Parhami F, Tintut Y, Ballard A, Fogelman AM, Demer LL. Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice. *J Bone Miner Res* 2001;16:182-8.
 33. Majima T, Shimatsu A, Komatsu Y, Satoh N, Fukao A, Ninomiya K, et al. Increased bone turnover in patients with hypercholesterolemia. *J Endoc* 2008;55:143-51.
 34. Brownbill RA, Ilich JZ. Lipid profile and bone paradox: higher serum lipids are associated with higher bone mineral density in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15:261-70.
 35. Kunitomo M, Kinoshita K, Bando Y. Experimental atherosclerosis in rats fed a vitamin D, cholesterol-rich diet. *J Pharmacobiodyn* 1981;4:718-23.
 36. Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, Seppänen R, Hakala P, Rajala T, et al. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:188-97.
 37. Arad Y, Spadaro L, Roth M, Scordo J, Goodman K, Sherman S, et al. Serum concentration of calcium, 1,25 vitamin D and parathyroid hormone are not correlated with coronary calcifications. *Coron Artery Dis* 1998;9:513-8.
 38. Hangstrom E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009;119:2765-71.
 39. Reis J, von Muhlen D, Michos ED, Miller ER 3rd, Appel LJ, Araneta MR, et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009;207:585-90.
 40. Reis J, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care* 2007;30:1549-55.
 41. Ensrud K, Thompson D, 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;48:241-8.
 42. Browner W, Seeley D, Vogt TM, Cummings SR. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. *Lancet* 1991;338:355-8.
 43. Cummings S, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fracture among older women. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med* 1998;339:733-8.
 44. Ahmed LA, Schirmer H, Berntsen JK, Fonnebo V, Joaquimsen RM. Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: The Tromso study. *Osteoporos Int* 2006;17:426-32.
 45. Sivas F, Alemdaroglu E, Elverici E, Kulug T, Ozoran K. Serum lipid profile: its relationship with osteoporotic vertebrae fractures and bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Rheumatol Int* 2008;29:885-90.
 46. Jadhav SB, Jain GK. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. *J Pharm Pharmacol* 2006;58:3-18.
 47. Gonyeau M. Statins and osteoporosis: a clinical review. *Pharmacotherapy* 2005;25:228-43.
 48. Mundy G, Garret R, Harris S. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999;286:1946-9.
 49. Wang P, Solomon DH, Mojun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000;283:3211-6.
 50. Meier C, Schlienger R, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000;283:3205-10.
 51. Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DS, Chase GA, Donahue JG, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-CoA reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000;355:2185-8.
 52. Rejnmark L, Olsen M, Johnsen SP, Vestergaard P, Sorensen HT, Mosekilde L. Hip fracture risk in statin users - a population. Based Danish case-control study. *Osteoporos Int* 2004;15:452-8.
 53. Ray WA, Daugherty JR, Griffing MR. Lipid-lowering agents and the risk of hip fracture in a Medicaid population. *Inj Prev* 2002;8:276-9.
 54. Schoofs MW, Sturkenboom MC, Van der Klift M, Hofman A, Pols HA, Striker BH. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 2004;19:1525-30.

55. Pedersen T, Kjekshus J. Statin drugs and the risk of fracture. 4S Study Group. *JAMA* 2000;284:1921-2.
56. Reid I, Hague W, Emberson J, Baker J, Tomking A, Hunt D, et al. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of a randomized controlled trial. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease. *Lancet* 2001;357:509-12.
57. Van Staa T, Wegman S, De Vries F, Leufkens B, Cooper C. Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 2001;285:1850-5.
58. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, Hsia J, Bauer DC, McGowan J, et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med* 2003;139:97-104.
59. Fiore C, Pennisi P, Pulvirenti I, Francucci CM. Bisphosphonates and atherosclerosis. *J Endocrinol Invest* 2009;32:38-43.
60. Celiloglu M, Aydin Y, Balci P, Kolamaz T. The effect of alendronate sodium on carotid artery intima-media thickness and lipid profile in women with postmenopausal osteoporosis. *Menopause* 2009;16:689-93.
61. 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.
62. Delibasi T, Emral R, Erdogan MF, Kamel N. Effects of alendronate sodium therapy on carotid intima media thickness in postmenopausal women with osteoporosis. *Adv Ther* 2007; 24:319-25.
63. Guney E, Kisakol G, Ozgen AG, Yilmaz C, Kabalak T. Effects of bisphosphonates on lipid metabolism. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29:252-5.
64. 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. *Bone and Mineral Res* 2000;15:599-604.
65. Scanton RE, Young M, Laeler E, Solomon D, Gagnon D, Gaziano JM. Statin use and fracture risk: study of US veterans population. *Arch Intern Med* 2005;165:2007-12.
66. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164:146-52.
67. Toh S, Hernández-Díaz S. Statins and fracture risk. A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:627-40.
68. Iwamoto J, Sato Y, Uzawa M, Takeda T, Matsumoto H. Comparison of effects of alendronate and raloxifene on lumbar bone mineral density, bone turnover, and lipid metabolism in elderly women with osteoporosis. *Yonsei Med J* 2008;49:119-28.