

## Οστικός μεταβολισμός και καρδιαγγειακές παθήσεις

Σ. Ναούμ

Υγειονομική Υπηρεσία 116 Πτέρυγα μάχης, Άραξος

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν τη σχέση μεταξύ οστεοπόρωσης, καρδιαγγειακής νοσηρότητας και καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Παρόλο που αυτές οι νόσοι παραδοσιακά θεωρήθηκαν ως ξεχωριστές οντότητες, σχετιζόμενες με τη γήρανση, υπάρχουν ολοένα και πιο πολλά στοιχεία που επιβεβαιώνουν ότι και οι δύο προκαλούνται από κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ενώ και η σχέση που υπάρχει μεταξύ των οστικών κυττάρων και των κυττάρων του αγγειακού δικτύου αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο. Η σχέση μεταξύ των πρωτεϊνών που σχετίζονται με τα οστά όπως η οστεοκαλσίνη και η οστεοπροτεγερίνη και την αγγειακή νόσο έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν την επίδραση του οστικού μεταβολισμού στο ενεργειακό ισοζύγιο που μπορεί να είναι σημαντικό για την εξέλιξη των καρδιαγγειακών παθήσεων. Έχουν επίσης σημειωθεί πρόοδοι στην κατανόηση της επίδρασης παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η παχυσαρκία και η δυσλιπιδαιμία, στον μεταβολισμό των οστών. Τέλος, διάφορες μελέτες έχουν δείξει την επίδραση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ευρέως στις οστικές καταστάσεις-όπως τα διφωσφονικά-στο αγγειακό σύστημα, καθώς και την επίδραση των στατινών και των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην οστική μάζα και τον κίνδυνο καταγμάτων. Μία βαθύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που είναι κοινί σε αμφότερες τις παθήσεις μπορεί να συμβάλει στη μελλοντική ανάπτυξη φαρμάκων που δρουν στον μεταβολισμό των οστών και στην καρδιαγγειακή νόσο.



**Λέξεις ευρετηρίου:** οστικός μεταβολισμός, οστεοπόρωση, καρδιαγγειακή νόσος, οστεοπροτεγερίνη, οστεοκαλσίνη



Παραπομπή

Σ. Ναούμ. Οστικός μεταβολισμός και καρδιαγγειακές παθήσεις. *Επιστημονικά Χρονικά* 2019; 24(2): 183-193

eoi: <http://eoi.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.5>

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

**Η** συσχέτιση μεταξύ οστεοπόρωσης, καρδιαγγειακής νόσου και της θνησιμότητας που σχετίζονται με αυτή, έχει αναφερθεί προηγουμένως στη διεθνή βιβλιογραφία [1-3]. Παρόλο που αυτές οι νόσοι παραδοσιακά θεωρήθηκαν ως ξεχωριστές οντότητες, σχετιζόμενες με τη γήρανση, υπάρχουν ολοένα και πιο πολλά στοιχεία που επιβεβαιώνουν ότι και οι δύο προκαλούνται από κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.

Η σχέση μεταξύ της χαμηλής οστικής μάζας, των καταγμάτων και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας είναι καλά τεκμηριωμένη. Γυναίκες με χαμηλή οστική μάζα παρουσιάζουν αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα που κυμαίνεται από 22% έως 40% ενώ στους άνδρες η καρδιαγγειακή θνησιμότητα μειώνεται κατά 24% [4,5]. Επιπλέον, οι θάνατοι από καρδιαγγειακές παθήσεις είναι 30% πιο συχνές σε γυναίκες με σπονδυλικά κατάγματα [6]. Ομοίως, η οστική μάζα μειώνεται σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ανεξάρτητα από την ηλικία, και η παρουσία περιφερικής αρτηριακής νόσου και/ή ισχαιμικής καρδιακής νόσου συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων ισχίου [7]. Έχει επίσης αναφερθεί σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας εμφράγματος του μυοκαρδίου και της χαμηλής οστικής πυκνότητας και μεταξύ της παρουσίας οστεοπόρωσης/οστεοπενίας και αυξημένου κινδύνου αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου και στα δύο φύλα [8,9]. Έχει επίσης αναφερθεί συσχέτιση εμφάνισης νόσου

εγκεφαλικών αγγείων και περιφερικής αγγειοπάθειας με χαμηλή οστική μάζα και αυξημένη συχνότητα καταγμάτων [10]. Τέλος, υπάρχει επίσης μια σχέση μεταξύ δεικτών αθηροσκλήρωσης και οστικής νόσου.

Έτσι, οι περισσότερες συγχρονικές μελέτες ανέφεραν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της παρουσίας, της σοβαρότητας και της εξέλιξης της ασβεστοποίησης της κοιλιακής αορτής και της οστικής μάζας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης τόσο στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση όσο και στους άνδρες. Επιπλέον, η ασβεστοποίηση της αορτής συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος ισχίου σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Η αθηρωμάτωση καρωτιδας, ένας άλλος δείκτης καρδιαγγειακής νόσου, έχει συσχετισθεί με χαμηλή οστική μάζα σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και με αυξημένο κίνδυνο μη σπονδυλικού κατάγματος. Ομοίως, η παρουσία σπονδυλικού κατάγματος σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρωτιδικής αθηρωμάτωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα, ενώ η απώλεια μάζας οστού που μετράται σε μετακάρπιο συνδέεται με την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης στις γυναίκες[10].

## ΣΥΧΝΟΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Είναι γνωστό ότι οι δύο αυτές συνθήκες οφείλονται σε κοινούς παράγοντες κινδύνου που θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν τη συσχέτιση μεταξύ τους. Τέτοιοι παράγοντες περιλαμβάνουν την

ηλικία, την εξάντληση των οιστρογόνων, τον καθιστικό τρόπο ζωής, την κατανάλωση οινοπνεύματος, το κάπνισμα και διαιτητικούς παράγοντες όπως η πρόσληψη ασβεστίου, η κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων και τα ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης C και K.

## ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η παχυσαρκία αποτελεί σαφή παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η μελέτη της επίδρασης των διαφόρων κυτοκινών που εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό-που αποτελεί ένα μεταβολικά ενεργό ιστό-προς το οστό και στο αγγειακό δίκτυο έχει καταστεί σημαντική τα τελευταία χρόνια. Η λεπτίνη, μια αδιποκίνη η οποία αυξάνεται σε ασθενείς με παχυσαρκία, έχει διπλή επίδραση καθώς επιβραδύνει το σχηματισμό οστού-σε υποθαλαμικό επίπεδο-παρεμποδίζοντας το σχηματισμό οστεοβλαστών[11]. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν την επίδραση της λεπτίνης στο καρδιαγγειακό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων των επιπτώσεων στην καρδιακή αναδιαμόρφωση[12]. Ωστόσο, οι κλινικές μελέτες που αξιολογούν τη σχέση μεταξύ λεπτίνης και καρδιαγγειακής νόσου δεν είχαν σαφή αποτελέσματα[10]. Η αδιπονεκτίνη, μια άλλη αδιποκίνη η οποία μειώνεται στην παχυσαρκία, έχει αποδειχθεί ότι προάγει τον σχηματισμό οστού ενώ στο αγγειακό σύστημα - δίκτυο μειώνει την αθηρωμάτωση, αναστέλλοντας την ικανότητα προσκόλλησης μονοκυττάρων και τη συσσώρευση τροποποιημένων λιποπρωτεϊνών στο αγγειακό τοίχωμα. Η

αδιπονεκτίνη μειώνει επίσης την ενδοθηλιακή βλάβη και διεγείρει την παραγωγή νιτρικού οξειδίου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα[10]. Διαφαίνεται συνεπώς ότι, τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης θα μπορούσαν να συμβάλλουν εν μέρει στη διαδικασία αθηρωμάτωσης.

## ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ

Η έρευνα σε αυτόν τον τομέα είναι ιδιαίτερα εντατική καθώς πρόσφατα έγινε οι μεγάλες προόδους σχετικά με την κατανόηση των κοινών παθοφυσιολογικών μηχανισμών που «μοιράζονται» η παθολογία του αγγειακού δικτύου και η αναμόρφωση των οστών. Διαφορετικές πρωτεΐνες που παράγονται από οστικά κύτταρα, όπως οστεοκαλσίνη, οστεοποντίνη, οστεοπροτεγερίνη, ενεργοποιητής υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κάρπα-β (receptor activator of nuclear factor kappa-β RANKL) και οι μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών (bone morphogenetic proteins-BMP) βρίσκονται σε αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις[13]. Έχει επίσης αναφερθεί η παρουσία οστεοβλαστικών κυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα[10].

Η επίδραση αυτών των παραγόντων στην παθογένεση καρδιαγγειακής νόσου έχει αποδειχθεί μέσω μελετών σε ζωικά μοντέλα. Η οστεοκαλσίνη αποτελεί μία πρωτεΐνη που συντίθεται από οστεοβλάστες και απελευθερώνεται στο αίμα αφού υποβληθεί σε διαδικασία καρβοξυλίωσης. Αν και η

οστεοκαλσίνη έχει παραδοσιακά θεωρηθεί ως δείκτης σχηματισμού οστού, ο ρόλος του ως ορμόνης αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο. Σε ζωικά μοντέλα περιφερικής αρτηριακής νόσου, η σοβαρότητα της κατάστασης σχετίζεται με τον αριθμό των μονοπύρηνων κυττάρων ανοσοαντιδραστικών προς τα επίπεδα οστεοκαλσίνης, γεγονός που μπορεί συνεπώς να σχετίζεται με αγγειακή εμπλοκή. Στους ανθρώπους, έχει πρόσφατα επεκταθεί η γνωστή σχέση μεταξύ χαμηλών επιπέδων δεικτών αναμόρφωσης οστού και σοβαρότητας αθηροσκλήρωσης. Έτσι, η έκκριση οστεοκαλσίνης γίνεται παράλληλα με την έκκριση της πρωτεΐνης Gla (matrix Gla protein-MGP) τόσο στα φυσιολογικά αγγεία όσο και στις αρτηριοσκληρωτικές πλάκες, ενώ τα επίπεδα οστεοκαλσίνης ορού έδειξαν αρνητική συσχέτιση με το πάχος του κρωτιδικού τοιχώματος σε ασιατικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΙΙ). Επιπλέον, ασθενείς με κρωτιδική αθηρωμάτωση και αορτική ασβεστοποίηση έχουν χαμηλότερα επίπεδα οστεοκαλσίνης σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες[10]. Σε ασιατικούς ασθενείς επίσης, τα χαμηλά επίπεδα οστεοκαλσίνης ορού συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας[14]. Άλλοι συγγραφείς ανέφεραν διαφορετικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένου ενός υψηλότερου επιπολασμού κρωτιδικής αθηρωμάτωσης σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυξημένα επίπεδα οστεοκαλσίνης[10]. Τα συγκρουόμενα αποτελέσματα των μελετών αυτών μπορεί εν μέρει να εξηγηθούν από τις διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών και τις φυλετικές διαφορές στον βαθμό λιπώδους ισορροπίας και πιθανώς και

στα επίπεδα της αδιποκίνης. Αν και είναι επί του παρόντος άγνωστο το γεγονός εάν η οστεοκαλσίνη που παράγεται από οστεοβλάστες στο αρτηριακό τοίχωμα έχει τροποποιητικό ρόλο στην αθηροσκλήρωση, οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να επιβεβαιώνουν την τιμή μέτρησης της οστεοκαλσίνης για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της αγγειακής νόσου, καθόσον τα αρχικά δεδομένα είναι αρκετά ελπιδοφόρα. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν την επίδραση που ασκούν τα οστικά κύτταρα στον μεταβολισμό και την ομοιοστασία της γλυκόζης, παράγοντες που έχουν δυνητικές επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Σε πειραματόζωα, η οστεοκαλσίνη αυξάνει την απελευθέρωση και την ευαισθησία της ινσουλίνης, μειώνει το σπλαχνικό λίπος και αυξάνει την ενεργειακή κατανάλωση[10]. Οι *in vivo* μελέτες υποστηρίζουν τη συσχέτιση των επιπέδων οστεοκαλσίνης στον ορό με το βαθμό της αντίστασης στην ινσουλίνη και την απελευθέρωση της ινσουλίνης καθώς και θετικό αποτέλεσμα της απώλειας βάρους[10]. Τέλος, στο ΣΔΙΙ, τα επίπεδα οστεοκαλσίνης ορού έχουν αρνητική σχέση με τα επίπεδα γλυκόζης και το βαθμό του μεταβολικού ελέγχου, όπως μετράται μέσω των τιμών HbA1c, με την υπογλυκαιμική θεραπεία να προκαλεί αυξημένα επίπεδα οστεοκαλσίνης [15].

## ΟΣΤΕΟΠΡΟΤΕΓΕΡΙΝΗ

Η οστεοπροτεγερίνη (Osteoprotegerin-OPG) είναι πρωτεΐνη από την οικογένεια TNF (παράγοντα νέκρωσης όγκων) που ρυθμίζει τη διαδικασία οστεοκλασματο-

γένεσης μέσω αναστολής του RANKL. Το σύστημα OPG/RANKL είναι ένας κρίσιμος παράγοντας που καθορίζει το βαθμό ενεργοποίησης των οστεοβλαστών και, συνεπώς, το βαθμό αποδόμησης των οστών. Η OPG εκκρίνεται από οστεοβλάστες οστά και επίσης από κύτταρα των αγγείων, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων και των μυϊκών κυττάρων στις στεφανιαίες αρτηρίες. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η OPG μπορεί να συνιστά ένα σημαντικό παράγοντα που ρυθμίζει την αρτηριακή ασβεστοποίηση και μπορεί να αποτελεί δείκτη αγγειακής βλάβης. Επιπλέον, η σχέση μεταξύ υψηλότερων επιπέδων OPG και αυξημένης συχνότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακές παθήσεις έχει επιβεβαιωθεί σε διαφορετικούς πληθυσμούς μελέτης. Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, τα υψηλά επίπεδα OPG στο πλάσμα συσχετίζονται με την παρουσία και τη σοβαρότητα της ασθένειας[16]. Τα επίπεδα OPG με τη σειρά τους συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της περιφερικής αρτηριακής νόσου και η OPG εκφράζεται σε υψηλές ποσότητες σε καρωτιδικές αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις. Αυτά τα δύο ευρήματα συνδυαζόμενα μεταξύ τους, υποστηρίζουν το ρόλο της οστεοπροτεγερίνης ως δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου. Η οστεοπροτεγερίνη έχει επίσης συσχετιστεί με δείκτες υποκλινικής αθηροσκλήρωσης όπως το πάχος μέσου χιτώνα της καρωτίδας (intima media thickness-IMT). Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, υψηλά επίπεδα OPG σχετίζονται θετικά με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αρτηριακή δυσκαμψία και υψηλή τιμή IMT[16]. Αντίθετα, άλλες μελέτες

δεν διαπίστωσαν καμία σχέση μεταξύ OPG και υψηλή τιμή IMT ή ανέφεραν ακόμα και αντίστροφη συσχέτιση[10]. Η οστεοπροτεγερίνη αυξάνεται σε ασθενείς με ΣΔΙΙ και των δύο φύλων σε σύγκριση με τους μάρτυρες χωρίς σακχαρώδη διαβήτη και η αξία του ως προγνωστικού δείκτη θνησιμότητας φαίνεται να είναι ακόμη πιο σημαντική σε αυτή την ομάδα ασθενών από ότι στον μη διαβητικό πληθυσμό[17]. Αυξημένα επίπεδα OPG εμφανίζονται σε διαβητικούς ασθενείς από τα πρώτα στάδια της νόσου και παρόλο που η ρύθμιση της έκκρισης OPG στα αγγειακά κύτταρα δεν είναι πλήρως γνωστή, γνωρίζουμε ότι η γλυκόζη του αίματος δεν φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και ότι δεν υπάρχει σχέση με τη λεπτίνη ή την αδιπονεκτίνη, γεγονός που υποδηλώνει ότι η παχυσαρκία αποτελεί λόγο αύξησης της OPG σε αυτή την ομάδα ασθενών[17]. Όσον αφορά τις αγγειακές επιπλοκές σε διαβητικούς ασθενείς, τα υψηλά επίπεδα OPG σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο «σιωπηρής» ισχαιμίας του μυοκαρδίου και μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών[10]. Όπως και στο γενικό πληθυσμό, τα επίπεδα OPG στον ορό σχετίζονται με την παρουσία και τη σοβαρότητα της στεφανιαίας ασβεστοποίησης σε ασθενείς με ΣΔΙΙ. Τέλος, οι μελέτες in vitro δείχνουν σαφώς την επίδραση του συστήματος OPG/RANKL στην αγγειακή φυσιολογία και την παθολογία, τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών έχουν συγκρουόμενα αποτελέσματα σε ορισμένες περιπτώσεις.

Η καλύτερη κατανόηση των παραγόντων που σχετίζονται με τη ρύθμισή

του και η πρόοδος στις διαδικασίες μέτρησης των πρωτεϊνών αυτού του συστήματος οδήγησαν στην εξαγωγή σημαντικών αποτελεσμάτων στις πιο πρόσφατες μελέτες. Ωστόσο, δεν έχει διασαφηνιστεί ακόμη αν η αύξηση των επιπέδων OPG στον ορό σε διάφορες καρδιαγγειακές παθήσεις αντιπροσωπεύει έναν αντισταθμιστικό μηχανισμό για την πρόληψη αγγειακής βλάβης ή ευθύνεται για τέτοιου είδους βλάβες.

## Η ΔΙΑΔΡΟΜΗ WNT

Η οδός-διαδρομή WNT αποτελείται από 19 διαλυτές γλυκοπρωτεΐνες που διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της ανάπτυξης των οστεοβλαστών και, συνεπώς, της διαδικασίας σχηματισμού οστών. Αυτές οι πρωτεΐνες δεσμεύονται σε δύο υποδοχείς, LRP-5 και LRP-6, αρχίζοντας τη σηματοδότηση πυρηνικών παραγόντων που εμπλέκονται στον σχηματισμό του οστού. Αυτή η οδός σηματοδότησης εμπλέκεται επίσης στη ρύθμιση της αγγειακής ασβεστοποίησης και στη διαφοροποίηση των λείων μυϊκών κυττάρων σε οστεοβλάστες[18]. Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν την αναστολή της οδού Wnt από το οξειδωτικό στρες της γήρανσης που συνιστά κοινό μηχανισμό ανάπτυξης οστεοπόρωσης και αθηροσκλήρωσης[10].

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ CBFA1 ΚΑΙ RUNX2

Ο παράγοντας δέσμησης πυρήνα a1 (core-binding factor a1-Cbfa1) και ο

σχετιζόμενος με Runt μεταγραφικός παράγοντας-2 (Runt-related transcriptional factor-2-Runx2) είναι δύο παράγοντες που επάγουν τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και συμμετέχουν στη διαδικασία «ανοργανοποίησης» (mineralization process). Η έκφραση Runx2 έχει αποδειχθεί σε αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις ανθρώπου, αλλά όχι σε υγιή αγγεία, υποδεικνύοντας έτσι έναν πιθανό ρόλο αυτών των παραγόντων στην αγγειακή ασβεστοποίηση. Φαίνεται επίσης ότι έχουν ένα ρόλο στη διαδικασία αγγειακής ασβεστοποίησης που προκαλείται από οξειδωτικό stress[19].

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΙΝΟΒΛΑΣΤΩΝ 23-FGF 23

Ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών 23 (FGF 23) είναι μια πρωτεΐνη 251 αμινοξέων που εκκρίνεται από οστεοκύτταρα, έχοντας σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των μεταλλικών στοιχείων. Ο FGF 23 έχει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην νεφρική φυσιολογία. Καθώς τα επίπεδα του αυξάνονται ήδη από τα αρχικά στάδια της νεφρικής ανεπάρκειας και συνεπώς εμπλέκονται τόσο στην φυσιολογία όσο και στις μεταβολές του μεταβολισμού του φωσφόρου και του ασβεστίου που χαρακτηρίζουν τη νεφρική ανεπάρκεια[20]. Πρόσφατα προτάθηκε επίσης ότι μπορεί να είναι ένας παθογενετικός μηχανισμός για την καρδιαγγειακή νόσο, δεδομένης της συσχέτιση αυτού με την νεφρική ανεπάρκεια καθώς και από το γεγονός ότι άλλοι αυξητικοί παράγοντες από αυτήν την

οικογένεια σχετίζονται με το μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης. Έτσι, σε καυκάσιους πληθυσμούς, έχει αποδειχθεί αρνητικός συσχετισμός μεταξύ των επιπέδων FGF 23 και HDL στον ορό και θετικός συσχετισμός μεταξύ του FGF23 και των τριγλυκεριδίων, του δείκτη μάζας σώματος, της αναλογίας μέσης/ισχίου και του σπλαχνικού λίπους, καθώς και του κινδύνου εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου[21]. Η πρόσφατη συσχέτιση που διαπιστώθηκε μεταξύ αυτού του αυξητικού παράγοντα που συντίθεται από κύτταρα οστών, λιπώδους μάζας και λιπιδικών μεταβολών παρουσιάζει έναν νέο κοινό μηχανισμό που εξηγεί τη σχέση μεταβολισμού των οστών και καρδιαγγειακού κινδύνου.

## ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Υπάρχουν πολλές αποδείξεις για το ρόλο της βιταμίνης D στην παθογένεση των καρδιαγγειακών παθήσεων. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν αποδειχθεί ότι είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη, καρδιακής ανεπάρκειας, εγκεφαλικού επεισοδίου, περιφερικής αγγειοπάθειας, ισχαιμικής καρδιοπάθειας και θνησιμότητας που συνδέονται με αυτές τις καταστάσεις[22]. Ωστόσο, οι παρεμβατικές μελέτες που αξιολογούν την επίδραση της αντιμετώπισης-θεραπείας με βιταμίνη D σε διαφορετικά καρδιαγγειακά αποτελέσματα δεν έδειξαν αξιόλογα αποτελέσματα. Επομένως, δεν υπάρχουν σήμερα επαρκή αποδεικτικά στοιχεία που να συνιστούν τη χρήση

σκευασμάτων με βιταμίνη D για τη θεραπεία ή/και την πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων, αν και απαιτείται περισσότερη έρευνα στον τομέα αυτό.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

### Στατίνες

Αρκετοί συγγραφείς εξέτασαν τη συσχέτιση των επιπέδων των λιπιδίων στο πλάσμα με την οστική πυκνότητα και την παρουσία καταγμάτων με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Έχουν βρεθεί πιο συνεπή αποτελέσματα όσον αφορά την επίδραση της στατίνης στον μεταβολισμό των οστών. Οι στατίνες διεγείρουν τον σχηματισμό οστού σε *in vitro* μελέτες, ενώ οι επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται να δείχνουν ότι οι γυναίκες που έλαβαν στατίνες, τόσο εκείνες που βρίσκονται σε εμμηνόπαυση όσο και εκείνες με σακχαρώδη διαβήτη, έχουν υψηλότερες τιμές οστικής πυκνότητας[23]. Αντίθετα, η επίδραση στον κίνδυνο κατάγματος είναι αμφιλεγόμενη, καθώς αφενός μερικές συγχρονικές μελέτες φαίνεται να δείχνουν προστατευτική επίδραση, αφετέρου όμως, αυτό δεν επιβεβαιώθηκε από άλλες προοπτικές μελέτες, μολονότι παρατηρήθηκαν οφέλη στην πώρωση κατάγματος[10].

### Αντιυπερτασικά φάρμακα

Αν και δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως εάν η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για χαμηλή οστική μάζα ή/και κατάγματα, έχει μελετηθεί ευρέως η επίδραση διαφόρων αντιυπερτασικών

φαρμάκων στο μεταβολισμό των οστών. Έτσι, οι θειαζίδες μειώνουν την έκκριση ασβεστίου στα ούρα και έχει αποδειχθεί ότι εμποδίζει την απώλεια μάζας οστού σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες[10]. Έχει επίσης αποδειχθεί η άμεση επίδραση τους στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και στην ανοργανοποίηση των οστών[24]. Η αγγειοτενσίνη II διεγείρει την απώλεια οστού προκαλώντας αύξηση των επιπέδων RANKL, ενώ η θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II αναστέλλει αυτή την επίδραση[24]. Τα στοιχεία από κλινικές μελέτες είναι αντικρουόμενα, με μερικά δεδομένα να δείχνουν αύξηση οστικής μάζας και άλλα χωρίς αποτέλεσμα. Τέτοιες διαφορές εξηγούνται πιθανώς από πολυμορφισμούς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Τέλος, οι β-αναστολείς ασκούν επίδραση στην αναμόρφωση του οστού μέσω του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Μια μεγάλη, προοπτική πληθυσμιακή μελέτη έδειξε ότι αυτά τα φάρμακα μειώνουν τον κίνδυνο κατάγματος-ραγίσματος, παρόλο που η χρήση τους για την πρόληψη των καταγμάτων δεν συνίσταται επί του παρόντος[10].

### Διφωσφονικά

Αρκετές μελέτες υποδεικνύουν ότι τα διφωσφονικά έχουν αντι-αθηρογενετική δράση μέσω ενός άμεσου μηχανισμού στο αγγειακό τοίχωμα, καθώς και από τις έμμεσες επιδράσεις τους σε άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. In vitro, αναστέλλουν την-εκτός των οστών-ασβεστοποίηση, μειώνουν τη συσσώρευση λιπιδίων και την ίνωση σε αθηροσκληρωτικές βλάβες και μειώνουν τις εναποθέσεις

ασβεστίου[25]. Η από του στόματος χορήγηση ετιδρονάτης μείωσε το καρωτιδικό IMT σε ασθενείς με ΣΔΙΙ και οστεοπενία, ενώ η μακροχρόνια θεραπεία με από του στόματος διφωσφονικά σε γυναίκες στην εμμηνοπαυση, μειώνει τα επίπεδα LDL χοληστερόλης και αυξάνει τα επίπεδα HDL χοληστερόλης, βελτιώνοντας την αρτηριακή ενδοτικότητα και μειώνοντας την αρτηριακή αντίσταση ανεξάρτητα από τις μεταβολές στο επίπεδο λιπιδίων[10].

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην ήδη γνωστή επιδημιολογική σχέση μεταξύ της οστεοπόρωσης, των καταγμάτων και των καρδιαγγειακών παθήσεων. Έτσι, η σχέση που υπάρχει μεταξύ των οστικών κυττάρων και των κυττάρων του αγγειακού δικτύου αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο. Έχουν επίσης σημειωθεί πρόοδοι στην κατανόηση της επίδρασης παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η παχυσαρκία και η δυσλιπιδαιμία, στον μεταβολισμό των οστών. Τέλος, διάφορες μελέτες έχουν δείξει την επίδραση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ευρέως στις οστικές καταστάσεις-όπως τα διφωσφονικά-στο αγγειακό σύστημα, καθώς και την επίδραση των στατινών και των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην οστική μάζα και τον κίνδυνο καταγμάτων. Μία βαθύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που είναι κοινοί σε αμφότερες τις παθήσεις μπορεί να συμβάλει στη μελλοντική ανάπτυξη



φαρμάκων που δρουν στον μεταβολισμό των οστών και στην καρδιαγγειακή νόσο.

## REFERENCES

1. 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.
2. Tankó 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;20:1912-1920.
3. 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;21:549-555.
4. 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;30:643-648.
5. Trivedi DP, Khaw KT. Bone mineral density at the hip predicts mortality in elderly men. *Osteoporos Int*. 2001;12:259-265.
6. 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;48:241-249.
7. Sennerby U, Farahmand B, Ahlbom A, Ljunghall S, Michaëlsson K. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. *Osteoporos Int*. 2007;18:1355-1362.
8. 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;99:903-905.
9. 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;101:1103-1104.
10. Reyes-Garcia R, Rozas-Moreno P, Munoz-Torres M. Cardiovascular disease and bone metabolism. *Endocrinol Nutr* 2011;58:353-359.
11. 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;83:112-120.
12. 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;52:1314-1325.
13. 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;94:237-245.
14. 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;106:1192-1194.
  15. 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;109:2175-2180.
  16. 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;30:2934-2939.
  17. 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.
  18. 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;283:15319-15327.
  19. 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;18:2600-2608.
  20. 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;31:219-227.
  21. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets.* 2011;12:54-60.
  22. 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;18:479-486.
  23. Shimizu H, Nakagami H, Osako MK, Hanayama R, Kunugiza Y, Kizawa T, et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. *FASEB J.* 2008;22:2465-2475.
  24. 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;18:1189-1195.
  25. 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.

## *Bone metabolism and cardiovascular disease*

**S. Naoum**

116 Combat Wing Health Service, Araxos, Greece

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Various epidemiological studies show the relationship between osteoporosis, cardiovascular morbidity and cardiovascular mortality. Despite the fact that these diseases have been considered as distinct aging-related entities, there is a growing evidence that they are both caused by common pathophysiological mechanisms and the relationship between bone and vascular cells is recognized more and more. The relationship between bone related proteins such as osteocalcin and osteoprotegerin and vascular diseases are of particular interest. Recent evidence suggests the effect of bone metabolism on the energy balance that may be important for the progression of cardiovascular disease. Progress has also been made in understanding the effect of cardiovascular risk factors, such as obesity and dyslipidaemia, on bone metabolism. Finally, several studies have shown the effect of drugs widely used in bone conditions - such as bisphosphonates - on the vascular system, as well as the effect of statins and antihypertensive drugs on bone mass and the risk of fractures. A deeper understanding of the pathophysiological mechanisms common to both diseases can contribute to the future development of drugs that act on bone metabolism and cardiovascular disease.



**Keywords:** bone metabolism, osteoporosis, cardiovascular disease, osteoprotegerin, osteocalcin



Citation

**S. Naoum. Bone metabolism and cardiovascular disease. Scientific Chronicles 2019; 24(2): 183-193**

**DOI:** <http://eoi.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.5>

Συγγραφέας επικοινωνίας: Σ. Ναούμ, E-mail: [naoumsimeon@gmail.com](mailto:naoumsimeon@gmail.com)