

Osteoporoza a choroby układu sercowo-naczyniowego

The link between osteoporosis and cardiovascular system diseases

Tomasz Zapolski¹, Wojciech Kordecki², Andrzej Wysokiński¹

¹Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Oddział Rehabilitacji Sanatorium „Włókniarz” w Busku-Zdroju

STRESZCZENIE

Osteoporozę oraz choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) traktowano jako problemy niezależne patofizjologicznie i związane głównie z wiekiem oraz płcią. Coraz więcej danych wskazuje jednak, że są to procesy tylko częściowo związane ze zmniejszoną aktywnością hormonów płciowych i zależne od starzenia się organizmu. Głównym markerem osteoporozy pozostaje zmniejszenie gęstości kości, a podstawowym objawem towarzyszącym temu procesowi w obrębie CVD są zwapnienia o różnej lokalizacji. Wyniki wielu badań sugerują wspólne tło etiopatogenetyczne obu tych schorzeń. W pracy omówiono mechanizmy patofizjologiczne łączące zjawisko zmniejszenia masy kostnej ze zwapnieniami CVD. Ponadto przedstawiono dowody kliniczne związku osteoporozy i CVD. Na zakończenie przeanalizowano potencjalne interwencje terapeutyczne korzystnie modyfikujące osteoporozę i zapobiegające zwapnieniom CVD.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (5), 263–273

Słowa kluczowe: osteoporoza, choroby układu sercowo-naczyniowego, zwapnienia, miażdżyca tętnic, sztywność tętnic

ABSTRACT

Osteoporosis and cardiovascular disease (CVD) were considered to be pathophysiologically independent and mainly related to age and gender. The evidence, however, that these processes are only partly associated with a reduced activity of sex hormones and dependent on aging. The main marker of osteoporosis is the reduction of bone density and the underlying symptom associated with this process in the cardiovascular system are calcifications of different locations. Many studies suggest a common etiopathogenetic background both of these diseases. The paper discusses the pathophysiological mechanisms linking the phenomenon of bone loss with calcification of the cardiovascular system. Clinical evidence of osteoporosis and CVD has also been reported. Finally, potential therapeutic interventions, preferably modifying osteoporosis and prevent calcifications of the cardiovascular system, were analyzed.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (5), 263–273

Key words: osteoporosis, cardiovascular disease, calcification, atherosclerosis, arterial stiffness

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Tomasz Zapolski
Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin
tel. 81 724 42 55, faks 81 724 41 51
e-mail: zapolia@wp.pl

WPROWADZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) oraz złamania związane z rozwojem osteoporozy są jednymi z najczęstszych przyczyn chorobowości i śmiertelności w starszym wieku [1]. Tradycyjnie schorzenia te traktowano jako niezależne patofizjologiczne i związane głównie ze starzeniem się organizmu. Rozwój osteoporozy jest powszechny u kobiet po menopauzie. Wygasanie aktywności hormonalnej u kobiet wiąże się także z szybszym rozwojem i ujawnianiem klinicznym CVD. Związki te niewątpliwie wskazują na ochronne działanie żeńskich hormonów płciowych w odniesieniu do obu patologii. Ostatnie badania wskazują jednak, że osteoporoza nie jest wyłącznie domeną kobiet, ponieważ zmiany osteoporozyczne w obrębie kręgosłupa, bioder i kolan ma również około 20% mężczyzn w wieku powyżej 50 lat [2]. Podważa to wnioskowanie, zgodne z którym osteoporoza i CVD to bezpośrednie konsekwencje wygaśnięcia czynności jajników, sugeruje natomiast złożoną patogenezę tych zależności i nakazuje wielokierunkowe poszukiwanie potencjalnych związków zarówno między tymi schorzeniami, jak i czynnikami patogenetycznymi, które je wywołują.

WSPÓLNE ELEMENTY PATOGENETYCZNE OSTEOPOROZY I MIAŻDŻYCY TĘTNIC

Patogenetyczne związki łączące osteoporozę i CVD są niezwykle złożone, wielokierunkowe i w wielu przypadkach bardziej hipotetyczne niż oparte na bezpośrednich dowodach. Podstawą większości danych łączących etiologicznie te dwa schorzenia są wspólne czynniki ryzyka. Należy tu wymienić starszy wiek, małą aktywność fizyczną, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu oraz nadciśnienie tętnicze [3]. Czynniki te inicjują i stymulują powstawanie miażdżycy, a jednocześnie sprzyjają demineralizacji kości.

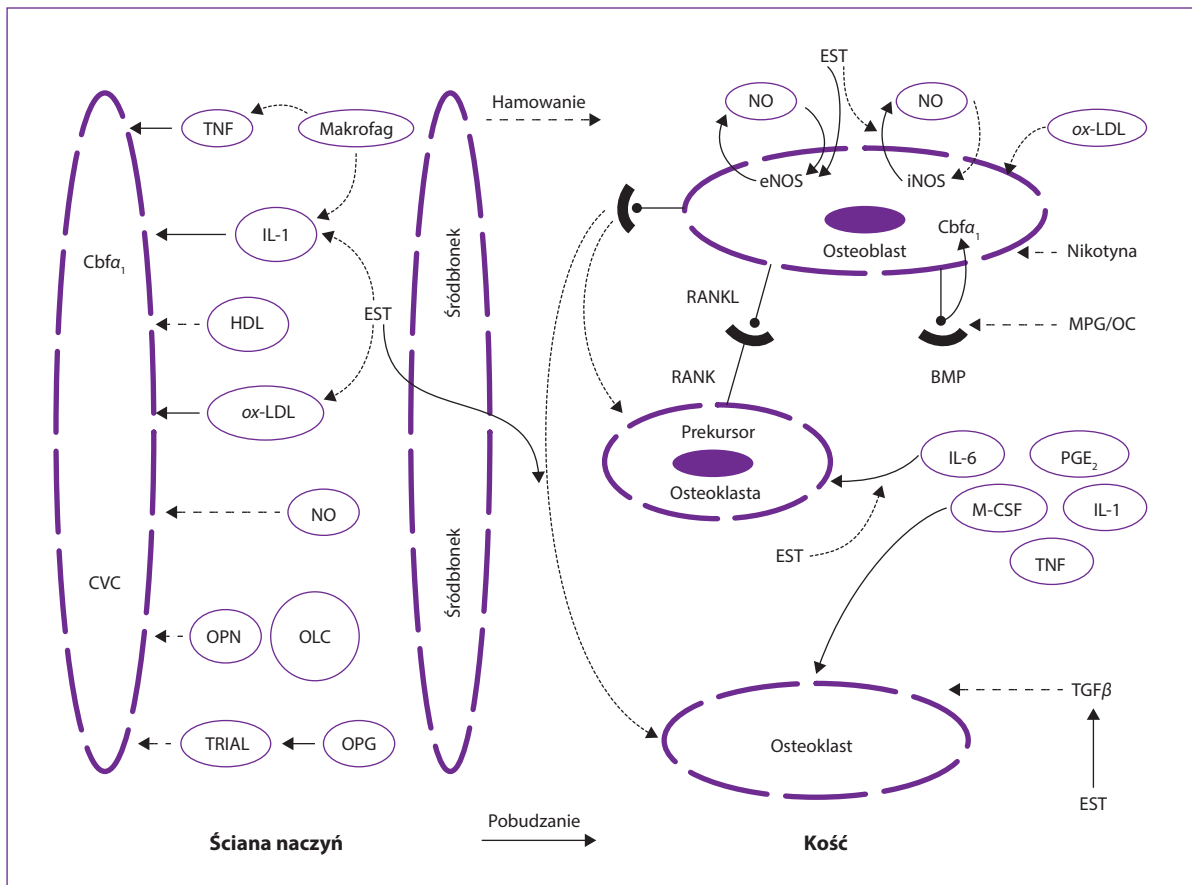
Starzenie się organizmu jest podstawowym czynnikiem stymulującym zmniejszenie masy kostnej oraz miażdżycę. Niedobór estrogenów u kobiet po menopauzie prowadzi do nadaktywności osteoklastów, które powodują przebudowę kości polegającą na ich resorpcji, zmniejszeniu ich gęstości oraz jakości z jednoczesnym spowolnieniem procesu ich odnowy [4]. Pośrednim ogniwem w tym procesie są prozapalne cytokiny, takie jak czynnik martwicy nowotworów α (TNF α) czy interleukiny 4 (IL-4), 10 (IL-10), 12 (IL-12) [5]. Szczególnie TNF α , produkowany przez makrofagi oraz granulocyty w wyniku stymulacji proosteoklastycznej aktywności komórek macierzy, sprzyja formowaniu się osteoklastów,

a w konsekwencji — procesowi resorpcji kości. Wspomniane prozapalne cytokiny są jednocześnie czynnikami o udowodnionej już bezsprzecznie roli w patogenezie wczesnych etapów powstawania blaszki miażdżycowej, a także powikłań pod postacią ostrych zespołów wieńcowych [6]. Następujące po menopauzie obniżenie produkcji estrogenów, które uznaje się za naturalne przeciwutleniacze, w efekcie prowadzi także do stanu prooksydacyjnego, który może intensyfikować resorpcję kości i powodować osteoporozę pomenopauzalną [7]. Ze względu na niewątpliwą związek stresu oksydacyjnego z rozwojem miażdżycy stanowi on jednocześnie ogniwo łączone z patogenezą miażdżycy [8] (ryc. 1 [9]).

W ostatnim czasie coraz więcej danych sugeruje, że w patogenezę utraty gęstości kości oraz zwapnień naczyniowych jest zaangażowany układ biochemiczny złożony z receptora aktywatora jądrowego czynnika κ B (RANK, *receptor activator of NF- κ B*), jego ligandu (RANKL, *RANK ligand*) i osteoprotegeryny (OPG) — tak zwany RANK/RANKL/OPG system. Ligand RANK nasila kalcyfikację komórek mięśni gładkich naczyń bezpośrednio poprzez łączenie się z RANK, powodując zwiększenie produkcji czynników wzrostu, jakimi są białka morfogenetyczne kości, oraz pośrednio przez stymulację parakrynną prokalcyfikacyjnej aktywności makrofagów uwalniających interleukinę 6 (IL-6) oraz TNF α [10].

Badania nad wapniem tkanek układu sercowo-naczyniowego wskazują na istnienie wielu elementów wspólnych z formowaniem kości. W regulacji metabolizmu kości bierze udział szereg różnych białek. Niektóre z nich mogą mieć znaczenie w tworzeniu zwapnień blaszek miażdżycowych (tab. 1).

Interesująca jest rola hiperhomocystynemii jako czynnika łączącego patogenezę osteoporozy i miażdżycy. Jak wiadomo, homocysteina (Hcy) wykazuje liczne niekorzystne oddziaływania w CVD, w tym głównie w nasilaniu miażdżycy tętnic [11]. Ze względu na obecność grup tiolowych Hcy może się przyczyniać do zwiększenia ilości wolnych rodników tlenowych uszkadzających śródbłonek naczyń [12]. Dodatkowo stymuluje podziały komórek mięśniówki gładkiej naczyń i aktywuje metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej, może być zatem również odpowiedzialna za rozpoczęcie procesu patologicznej przebudowy naczyń. Ponadto Hcy może indukować aktywację elastaz serynowych i wytwarzanie kolagenu, powodując degradację elastyny w błonie wewnętrznej tętnic, co może przyspieszać włóknienie i wapnienie naczyń towarzyszące miażdżycy naczyń [13]. W efekcie tych



Rycina 1. Mechanizmy komórkowe osteoporozy oraz zmian miażdżycowych układu sercowo-naczyniowego (zmodyfikowano wg [9]); BMP (*bone morphogenetic protein*) — morfogeniczne białko kości; $Cbfa_1$ (*core binding factor α_1*) — podjednostka α_1 czynnika związanego z rdzeniem; CVC (*calcifying vascular cells*) — wapniejące komórki naczyń; EST — estrogen; eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*) — śródbłonkowa synteza tlenu azotu; Gla — kwas γ -karboksylglutaminowy; HDL (*high-density lipoproteins*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; IL-1 — interleukina 1; IL-6 — interleukina 6; iNOS (*inducible nitric oxide synthase*) — indukowana synteza tlenu azotu; M-CSF (*macrophage colony-stimulating factor*) — czynnik stymulujący wzrost kolonii makrofagów; MPG (*matrix protein Gla*) — białko macierzy z domeną Gla; NO (*nitric oxide*) — tlenek azotu; OC (*osteocalcin*) — osteokalcyna; OLC (*osteoclast-like cells*) — komórki osteoklastopodobne; OPG — osteoprotegeryna; OPN — osteopontyna; ox-LDL (*oxidized low-density lipoproteins*) — utlenowane lipoproteiny o niskiej gęstości; PGE₂ — prostaglandyna 2; RANK (*receptor activator of NF- κ B*) — receptor aktywatora jądrowego czynnika κ B; RANKL (*receptor activator of NF- κ B ligand*) — ligand receptora aktywatora jądrowego czynnika κ B; TGF β (*transforming growth factor β*) — transformujący czynnik wzrostu β ; TNF (*tumor necrosis factor*) — czynnik martwicy nowotworów; TRAIL (*tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*) — ligand indukujący czynnik martwicy nowotworów indukujący apoptozę

złożonych niekorzystnych działań Hcy może być źródłem zarówno morfologicznych zmian miażdżycowych, jakimi są blaszki miażdżycowe, jak i modyfikować drugą składową miażdżycy — zmieniać elastyczne właściwości tętnicy, zwiększając jej sztywność. W obrębie układu kostnego podwyższone stężenie Hcy może powodować wzmożony remodeling kości w wyniku pośredniego i bezpośredniego wpływu na ich metabolizm [7]. Dzieje się tak dlatego, że aminokwas ten aktywuje osteoklasty przy jednoczesnej depresji czynności osteoblastów, co wpływa negatywnie na wytrzymałość kości [14].

Przeciwnie do Hcy działa tlenek azotu (NO, *nitric oxide*), który wpływa ochronnie w CVD, a jego wysokie

stężenie świadczy o prawidłowej czynności śródbłonna [15]. Okazuje się, że pozytywne działanie tej substancji obejmuje także tkankę kostną, czego wyrazem jest hamowanie osteoklastów i pobudzenie osteoblastów [16] (patrz ryc. 1).

Niewątpliwie znaczenie w patogenezie osteoporozy i miażdżycy ma także niedobór witaminy D. O ile kluczowa rola tej witaminy w metabolizmie kości jest znana od dawna, o tyle doniesienia na temat jej wpływu na układ sercowo-naczyniowy są stosunkowo nowe. W układzie kostno-mięśniowym niedobór witaminy D skutkuje osteopenią i osteoporozą oraz męczliwością mięśni. Liczne prace wskazują jednak, że witamina D wpływa na

Tabela 1. Potencjalna rola białek metabolizmu kości w patogenezie zwapnień układu sercowo-naczyniowego (zmodyfikowano wg [9])

Białko	Metabolizm kości	Wpływ na miażdżycę (zwapnienia)
Osteokalcyna	Reguluje aktywność osteoklastów i ich komórek prekursorowych	Białkowe domeny Gla są zdolne do wiązania hydroksyapatytu
	W przypadku podwyższonych stężeń reguluje równowagę między tworzeniem kości a resorpcją	Wyższe stężenia osteokalcyny lub zwiększoną ekspresję osteokalcyny obserwuje się w uwapnionej aorticie
	Jest produkowana przez zróżnicowane osteoblasty	Wpływa na wapnienie blaszek miażdżycowych bezpośrednio z krwioobiegu
Osteoprotegeryna	Jest czynnikiem hamującym osteoneogenezę	Prawdopodobnie jest inhibitorem wapnienia Zapobiega tworzeniu się zwapnień
Osteopontyna	Nasila resorpcję kości poprzez opłaszczanie hydroksyapatytów przez osteoklasty	Jest inhibitorem krystalizacji hydroksyapatytów <i>in vitro</i>
	Wiąże Ca ²⁺ z wysokim powinowactwem	Hamuje wiązanie cząsteczki adhezyjnej komórki z apatytem (wzrost kryształków)
	Jest produkowana przez osteoklasty	Promuje adhezję makrofagów
Białko macierzy z domeną Gla (kwas γ -karboksylglutaminowy)	Jest zależne od witaminy K ₂	Jest inhibitorem kalcyfikacji
	Bierze udział w metabolizmie chrząstki	Wiąże hydroksyapatyt z domeną Gla białka
	Hamuje mineralizację (wapnienie w obrębie chrząstki)	Tworzenie się domen Gla prowadzące do kalcyfikacji jest hamowane zależnie od warfaryny
Kolagen typu I	Jest podstawowym białkiem macierzy kostnej Wraz z innymi białkami stanowi jądro odkładania się (mineralizacji) hydroksyapatytu	Działa jako ośrodek krystalizacji (enukleacji/zarodkowania)
Sialoproteiny kości	Wiąże Ca ²⁺ z wysokim powinowactwem	Działa jako ośrodek krystalizacji (enukleacji/zarodkowania)
	Inicjuje mineralizację	
Osteonektyna	Wpływa na mineralizację kości	Wykazuje wysokie powinowactwo do apatytu i kolagenu (inhibitor)
	Wiąże się z czynnikiem wzrostu	
Alfa ₂ -HS-glikoproteina	Jest białkiem niekolagenowym	Jest zawartym w surowicy ogólnoustrojowym inhibitorem kalcyfikacji
	Pobudza prekursorów osteoklastów	Wiąże się z hydroksyapatytem
	Moduluje resorpcję kości	
Morfogeniczne białko kości 2	Promuje tworzenie chrząstki i kości	Jest osteogenicznym czynnikiem różnicowania w zmianach naczyniowych

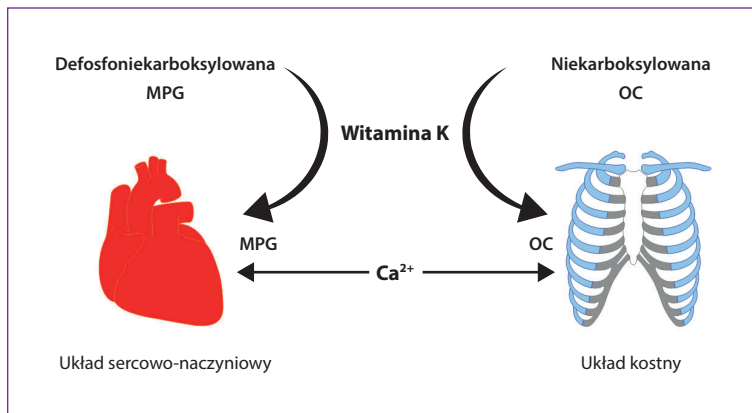
Ca²⁺ — jony wapnia

poszczególne elementy CVD, takie jak śródbłonek [17] czy miocyty [18]. Odgrywa także ważną rolę w procesach zapalnych i tworzeniu zwapnień w naczyniach [19].

W ostatnim czasie podkreśla się rolę witaminy K w metabolizmie kości. W tym zakresie, w odróżnieniu od witaminy K₁, która bierze udział w tworzeniu białek kaskady krzepnięcia krwi, znaczenie ma witamina K₂, czyli menachinon. Witamina K₂ aktywuje osteokalcynę oraz białko macierzy związane z domeną kwasu γ -karboksylglutaminowego (Gla), które odgrywają znaczącą rolę w regulacji dystrybucji jonów wapnia (Ca²⁺). Oddziaływanie biochemiczne witaminy K₂ hamuje odkładanie

Ca²⁺ w ścianie naczyń, kierując jednocześnie depozycję tych jonów do właściwego narządu docelowego, jakim jest kość [20].

Poza wspólnymi czynnikami ryzyka w etiologii osteoporozy i CVD bierze się również pod uwagę związek przyczynowy między nimi. Sugeruje się mianowicie, że upośledzenie przepływu krwi w obrębie kości spowodowane przez zmiany miażdżycowe może powodować gorsze zaopatrzenie w krew i substancje odżywcze w obszarze jej unaczynienia, skutkując upośledzonym metabolizmem kości i następczą osteoporozą w wyniku niedoboru.



Rycina 2. Znaczenie witaminy K₂ (menachinonu) w regulacji gospodarki wapniowej kości i układu sercowo-naczyniowego (zmodyfikowano wg [21]); MPG (*matrix protein Gla*) — białko macierzy z domeną Gla; Ca²⁺ — jony wapnia; OC — osteokalcyne; Gla — kwas γ -karboksylglutaminowy

DOWODY KLINICZNE NA ZWIĄZEK OSTEOPOROZY I CVD

Koncepcję, zgodnie z którą CVD oraz osteoporoza są powiązane patogenetycznie, a efektorami wspólnych czynników ryzyka są komórki naczyń i kości, sformułowano dość dawno. Niewątpliwie elementem wspólnej patogenetyki są zaburzenia gospodarki wapniowej. Ostateczna lokalizacja zwapnień i idąca za tym manifestacja kliniczna obejmuje różnorodne spektrum nie zawsze powiązanych elementów. W celu uporządkowania zagadnienia można wyróżnić trzy duże grupy. Pierwsza z nich to zwapnienia w obrębie zastawek, których tworzenie jest zbliżone do powstawania kości i jako takie podlega regulacji hormonalnej [22]. Dwie kolejne manifestacje stanowią dwa różne oblicza tej samej choroby, jaką jest miażdżyca. Miażdżycę obecnie uznaje się za kombinację dwóch składowych. Pierwsza z nich to składowa morfologiczna, a więc formowanie klasycznych blaszek miażdżycowych, którego końcowym etapem jest wysycenie solami wapnia. Drugi element odwołuje się do właściwości elastycznych tętnicy i określanej mianem sztywności aorty i tętnic.

Zwapnienia w obrębie tkanek serca są częstym zjawiskiem u chorych ze skrajną niewydolnością nerek [23]. Zwapnienia zastawek serca stanowią ważny negatywny czynnik ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych poddawanych przez długi czas dializie pozaotrzewnowej [24]. Patogeneza zwapnień naczyniowych u chorych z niewydolnością nerek nie została w pełni wyjaśniona, choć z pewnością jest wieloczynnikowa. U chorych z niewydolnością nerek istotny jest związek zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforowej (nieprawidłowe stężenia wapnia i fosforu w surowicy krwi) z nieprawidłową czynnością tkanki kostnej (oste-

odystrofia nerkowa), podwyższonym stężeniem hormonu przytarczyc (wtórna nadczynność przytarczyc) i zaburzeniami metabolizmu witaminy D [25].

Zwapnienia zastawki aortalnej po raz pierwszy opisał w 1904 roku Mönckeberg [26]. Wykazano, że niska gęstość kości wiąże się ze zwiększoną częstością występowania zwapnień zastawki aortalnej [27]. Istnieje wiele teorii na temat powstawania zwapnień zastawki aortalnej [28]. W najstarszej z nich — mechaniczno-napięciowej — zakłada się, że pęknięcie i niszczenie włókien kolagenowych inicjuje proces zwapnienia. Dobrym przykładem obrazującym ten mechanizm jest nieprawidłowy przepływ krwi przez wrodzoną dwupłatkową zastawkę aortalną. Zgodnie z teorią „skamieniałościową” produkty starzenia się i obumierania komórek powodują wapniejące zwyrodnienie płatków zastawki. Według ostatniej z teorii tło zwapnienia zastawek oraz zmian miażdżycowych w centralnych i obwodowych naczyniach tętniczych jest zbliżone. Potwierdzeniem tego zjawiska są prace wskazujące na częstsze występowanie zmian w tętnicach wieńcowych u chorych z wadą aortalną, zarówno ze zwężeniem, jak i niedomykalnością zastawki. W tych pracach zmiany w tętnicach wieńcowych stwierdzono u około 1/3 chorych [29]. Jednak szczególnie jaskrawe związki dotyczą stenozy aortalnej, w której istotne zmiany w tętnicach wieńcowych mogą obejmować około 50% badanych [30]. Zjawisko to, związane ze starzeniem się społeczeństwa i wydłużaniem życia, prawdopodobnie będzie się nasilać, czego dowodem jest wzrastająca liczba złożonych procedur kardiochirurgicznych polegających na operacji pomostowania aortalno-wieńcowego z jednoczesną wymianą zwężonej zastawki aortalnej. Coraz częściej, zwłaszcza u osób w bardzo zaawansowanym wieku

i z licznymi obciążeniami, są one zastępowane hybrydowymi zabiegami kardiologii interwencyjnej polegającymi na etapowym leczeniu przezskórną angioplastyką wieńcową zwężen tętnic wieńcowych, a następnie wykonaniem przezskórnej implantacji zastawki aortalnej.

Związek wapniących wad zastawki mitralnej i choroby wieńcowej jest nieco bardziej skomplikowany i nie do końca zdefiniowany. W badaniach koronarograficznych u chorych ze zwapnieniami w obrębie pierścienia mitralnego stwierdzono znamienne częstsze występowanie istotnych zmian w tętnicach wieńcowych w porównaniu z osobami bez zwapnień [31]. Wspomniane wcześniej badania wskazują jednak, że choć zmiany w tętnicach wieńcowych współistnieją w przypadkach nabytych wad zastawki mitralnej, to są o wiele rzadsze niż obserwowane u chorych z wadami zastawki aortalnej [29]. Jednocześnie zwraca uwagę fakt, że — w odróżnieniu od miażdżycy tętnic i zwapnień zastawki aortalnej — zwapnienia pierścienia mitralnego częściej występują u kobiet [29]. Ciekawe wyjaśnienie proponują Adler i wsp. [31], sugerując, że etiologia zwapnień u chorych mężczyzn jest miażdżycopodobna, natomiast u kobiet zależy od osteoporozy pomenopauzalnej i związanej z nią utraty wapnia z kości, który w postaci depozytów lokalizuje się w różnych miejscach organizmu, w tym również w obrębie pierścienia mitralnego.

Osteoporoza i miażdżycy tętnic to dwa schorzenia niewątpliwie związane z procesem starzenia się organizmu. Większość badań wskazuje jednak, że związek między osteoporozą a zmianami w tętnicach wieńcowych nie jest determinowany starzeniem się organizmu. Tekin i wsp. [32] wykazali w swoich pracach większą częstość występowania zmian w tętnicach wieńcowych u kobiet ze zmniejszoną gęstością kości, niezależnie od ich wieku. Początkowe badania nad związkami osteoporozy i miażdżycy tętnic ogniskowały się na płci żeńskiej, a zwłaszcza kobietach po menopauzie, ponieważ uważano, że wygaśnięcie czynności jajników stanowi podstawowy mechanizm patogenetyczny tego zjawiska. W późniejszych badaniach obejmujących również mężczyzn wykazano, że także oni są zagrożeni powstawaniem osteoporozy, a jej wystąpienie jest związane z częstszym współistnieniem miażdżycy tętnic. Sinnott i wsp. [33] dowiedli, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn, istotnej negatywnej zależności między zwapnieniami tętnic wieńcowych a zmniejszoną gęstością trzonów kręgosłupa odcinka lędźwiowego kręgosłupa, przy jednoczesnym braku wpływu wieku na tę zależność. Niedawno opublikowano natomiast wyniki

dużych, a zarazem klasycznych już badań z *Framingham* wskazujące, że negatywna korelacja między zmniejszoną gęstością kości kręgosłupa a zwapnieniami w tętnicach wieńcowych dotyczy wyłącznie kobiet [34].

Zmniejszona gęstość kości, będąca kluczowym przejawem osteoporozy, wiąże się także ze zwiększoną częstością występowania zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych. Wskazują na to badania przeprowadzone przez Muntean i wsp. [35], w których dowiedziono, że zmniejszenie gęstości trzonu kości udowej, ale nie kręgosłupa, jest związane z pogrubieniem kompleksu *intima-media* tętnic szyjnych. Osteoporotyczna przebudowa trzonu kości udowej wiązała się także w tych badaniach z większym nasileniem zaawansowanych zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych [36]. Ciekawe wnioski płyną z badań Mucońskiego i wsp. [36], które uwydatniają korzystne znaczenie resztkowej czynności jajników nawet w okresie menopauzy i to w obserwacji długoterminowej. Okazało się bowiem, że pacjentki, u których dokonano resekcji jajników, głównie z powodów onkologicznych, cechowały się znamienne większym nasileniem zmian w tętnicach szyjnych niż kobiety w wieku pomenopauzalnym, u których czynność jajników wygasła stopniowo, a zatem przez jakiś czas była jeszcze zachowana — nie w znaczeniu rozrodczym, ale jako gruczołów aktywnych hormonalnie.

Częstość występowania miażdżycy tętnic obwodowych zwiększa się z wiekiem, podobnie jak częstość występowania osteoporozy [37]. U kobiet po menopauzie wartość wskaźnika T gęstości mineralnej kości zmierzonego w trzonie kości udowej jest niezależnym czynnikiem miażdżycy kończyn dolnych [38]. W dużym badaniu *Rotterdam Study*, obejmującym 5268 kobiet i mężczyzn, wykazano istotny związek między gęstością mineralną trzonu kości udowej a występowaniem miażdżycy tętnic kończyn dolnych u kobiet po menopauzie [39]. W badaniu tym nie stwierdzono jednak takiego związku w przypadku mężczyzn. Natomiast niezależnie od płci badanych nie zanotowano zależności między gęstością mineralną trzonów kręgosłupa a miażdżycą tętnic obwodowych.

Miażdżycy aorty jest szczególną postacią miażdżycy tętnic obwodowych. Dotyczy bowiem tętnicy o największym kalibrze. Choć, ze względu na przekrój naczynia, objawia się klinicznie rzadziej i w bardziej zaawansowanych stadiach, to jednak ma poważne znacznie kliniczne. Morfologiczne zmiany miażdżycowe pod postacią blaszek miażdżycowych mogą być źródłem niedokrwiennego udaru mózgu, jeśli są zlokalizowane w aorcie wstępującej. Co więcej, morfologiczne wykładniki miażdżycy,

jakimi są blaszki miażdżycowe, są związane z zaburzeniami podstawowej czynności aorty, jaką jest elastyczne odkształcanie umożliwiające przenoszenie fali tętna między sercem a pozostałymi odcinkami drzewa tętniczego. Zwiększenie sztywności aorty stanowi bezpośrednią przyczynę zwiększonego obciążenia następczego lewej komory i zapewne jest główną przyczyną powstawania i progresji zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych [40]. We wzajemnym powiązaniu patogenetycznym opisanych zależności między poszczególnymi elementami łożyska tętniczego mogą mieć także znaczenie zaburzenia uwapnienia kości. Okazało się bowiem, że zmniejszona mineralizacja kości wiąże się z większym nasileniem zwapnień w obrębie aorty [41]. Ponadto poważne zwapnienia aorty są niezależnym czynnikiem ryzyka złamań kości biodrowej. W badaniu dotyczącym chorych w wieku powyżej 50 lat wykazano związek między nasileniem zwapnień w aorcie a złamaniami osteoporotycznymi [42]. W czasie 4-letniej obserwacji zaobserwowano także, że progresji zwapnień w aorcie towarzyszyło postępujące zmniejszenie mineralnej gęstości kości.

Zgodnie z koncepcją Windkessela (za [43]) układ tętniczy stanowi sieć naczyniową pozwalającą na zamianę przerywanego strumienia krwi wypływającego z serca w ciągły i stabilny przepływ przez coraz drobniejsze naczynia, aż do kapilar. Wśród wielu czynników wpływających na właściwe funkcjonowanie tego systemu jednym z najistotniejszych wydaje się podatność ściany naczynia, czyli zdolność do odkształcania się (zmiany objętości, średnicy, pola powierzchni przekroju) w odpowiedzi na zmianę ciśnienia przepływającej przez nie krwi [44]. Ogólnym pojęciem opisującym oporność odkształcania się naczynia pod wpływem ciśnienia tętniczego jest sztywność [45]. Związki między parametrami opisującymi osteoporozę a wskaźnikami sztywności aorty są, jak dotąd, nieliczne, ale zaskakująco jednomyślne mimo zastosowania nierzadko różniących się metod oceny obu patologii. W badaniach Hirose i wsp. [46] wykazano ścisłą zależność między zmniejszoną gęstością kości a markerem zwiększonej sztywności tętnic, jakim w tym przypadku była prędkość fali tętna na odcinku bark–łokieć. W innych badaniach ujawniono, że pacjentki z osteoporozą cechuje jednocześnie zmniejszona elastyczność tętnic w porównaniu z kobietami bez zaburzeń uwapniania kości [47]. Opublikowane w ubiegłym roku badania Avramovskiego i wsp. [48] wskazują, że zmniejszona gęstość trzonu kości udowej oraz kości kręgosłupa koreluje negatywnie ze zwiększoną sztywnością tętnic ocenianą metodą oceny

prędkości szyjno-udowej fali tętna. Tak wykonana ocena elastyczności układu tętniczego odpowiada ocenie elastyczności aorty, która jednocześnie może odzwierciedlać aortalne ciśnienie centralne, będące również znany markerem ryzyka sercowo-naczyniowego. Badacze dowiedli ponadto, że zarówno zmniejszona gęstość kości, jak i zwiększona sztywność tętnic stanowią niezależne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji ogólnej, a więc jeszcze bez jawnej klinicznie osteoporozy. Frost i wsp. [49] udowodnili, że zmniejszenie gęstości kości wiąże się z obecnością zwapnień w naczyniach i zwiększoną sztywnością tętnic. Wspomniani autorzy sugerują także, że osteoprotegerynę można uznać za marker sztywności tętnic, niezależnie od jej roli w patogenie utraty gęstości kości. Kontynuując badania, grupa ta wysunęła przypuszczenie, że sztywność tętnic jest niezależna od niewapnionych blaszek miażdżycowych oraz zmniejszonej gęstości kości, ale pozostaje w związku z uwapnionymi blaszkami innymi niż miażdżycowe i jako taka jest konsekwencją naturalnej tendencji do wapnienia, jaką się cechuje ściana naczyń [50]. Ta kontrowersyjna hipoteza pozostaje jednak w sprzeczności z licznymi cytowanymi wcześniej doniesieniami, których autorzy podkreślają, że to właśnie zwiększona sztywność tętnic jest czynnościową manifestacją miażdżycy, a jednocześnie markerem nasilenia jej morfologicznych wykładników, jakimi są uwapnione blaszki miażdżycowe — najbardziej zaawansowane stadium jej rozwoju.

Mimo wielu niezgodności i sprzeczności płynących z różnych, większych i mniejszych, badań dotyczących związku osteoporozy z miażdżycą tętnic wydaje się, że jest on niepodważalny. Co więcej, na zależność tę nie wpływa płeć ani wiek chorych, jak wcześniej sądzono. W opublikowanej w 2016 roku metaanalizie wykazano istotny związek między zmniejszoną gęstością kości oraz miażdżycą tętnic i pozostaje on istotny nawet po uwzględnieniu klasycznych czynników ryzyka miażdżycy, takich jak: wiek, płeć, otyłość, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, palenie tytoniu, które jednocześnie są także czynnikami ryzyka zmniejszonej gęstości kości [51]. Kolejnym ważnym wnioskiem płynącym z tej metaanalizy jest fakt, że związek osteoporozy z miażdżycą tętnic wieńcowych dotyczy w takim samym stopniu kobiet i mężczyzn.

POTENCJALNE INTERWENCJE TERAPEUTYCZNE KORZYSTNIE MODYFIKUJĄCE OSTEOPOROZĘ I CVD

Liczne wspólne ścieżki patogenetyczne osteoporozy oraz zwapnień sercowo-naczyniowych i miażdżycy

stwarzają wiarygodne przesłanki potencjalnych korzyści wzajemnie uzupełniającej się terapii obu schorzeń [52]. Należy jednak pamiętać, że leki przyjmowane ze wskazań kardiologicznych mogą prowadzić do osteoporozy, a jednocześnie leczenie farmakologiczne osteoporozy może powodować liczne objawy niepożądane ze strony CVD [53].

Hormonalna terapia zastępcza do niedawna była standardowym leczeniem osteoporozy opartym na założeniu, że hormony płciowe odgrywają istotną rolę w metabolizmie tkanki kostnej. Zarówno estrogeny, jak i androgeny tłumią remodeling układu kostnego, zmniejszając metaboliczny obrót kostny [54]. Jeśli chodzi o rolę hormonalnej terapii zastępczej w prewencji CVD, to pozostaje ona wysoce niejednoznaczna. W przerwanych badaniach prowadzonych przez *Women's Health Initiative* (WHI) wykazano wzrost ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [55]. Najnowsze, opublikowane w 2016 roku, badania ELITE (*Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol*) rzucają nieco inne światło na to zagadnienie [56]. Kobiety wydają się czerpać większe korzyści sercowo-naczyniowe z terapii hormonalnej, jeśli zostanie podjęta wkrótce po menopauzie, niż wtedy, gdy zostanie wdrożona 10 lat później. Dane te budzą duże zainteresowanie i mają potencjalnie ważne znaczenie patofizjologiczne i kliniczne, ponieważ sugerują, że korzystna odpowiedź receptorów w naczyniu krwionośnym na działanie estrogenów może ulec utracie z powodu braku ekspozycji na hormon w okresie menopauzy. Choć wyniki badań ELITE potwierdzają hipotezę, że hormonalna terapia zastępcza może mieć korzystniejsze efekty w leczeniu miażdżycy tętnic, jeśli jest włączona w okresie wczesnej menopauzy, to ekstrapolacja tych wyników na zdarzenia kliniczne byłaby przedwczesna, a autorzy aktualnych standardów pozostają w tym zakresie ostrożni. Obecnie bowiem hormonalnej terapii zastępczej nadal się nie zaleca w leczeniu i prewencji choroby niedokrwiennej serca.

Raloksyfen, selektywny modulator receptorów estrogenowych, jest stosowany w celu zapobiegania demineralizacji kości u kobiet w okresie menopauzy. Wpływ raloksyfenu na przebieg CVD nie jest do końca poznany, chociaż istnieją dowody, że obniża stężenia fibrynogenu, cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoproteins*), bez podwyższania wartości cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoproteins*) [52, 57]. Inne doniesienia sugerują, poza korzystną modyfikacją gospodarki lipidowej, bezpośredni korzystny wpływ raloksyfenu na funkcję śródbłonna, a w konsekwencji — na obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego [52, 58].

Niskie stężenie witaminy D, a w zasadzie jej aktywnego metabolitu, jakim jest 25-hydroksywitamina D (< 30 ng/ml), uznano za potencjalny wspólny czynnik ryzyka rozwoju osteoporozy i CVD. Mimo licznych doniesień dotyczących korzystnego wpływu witaminy D na różne elementy CVD [17–19] jej rola w prewencji CVD pozostaje niepewna. Wykazano, że u chorych z zawałem serca występuje niedobór witaminy D. Niska zawartość tej substancji u tych pacjentów, ale jest tylko jedną z wielu nieprawidłowości stwierdzanych u chorych z zawałem serca [59]. Pozostaje jednak otwartą sprawą, wymagającą badań, czy suplementacja witaminy D może stanowić czynnik zmniejszający zapadalność na CVD. Dotychczas przeprowadzone metaanalizy dają jednak nikłe nadzieje na przydatność suplementacji witaminy D w prewencji CVD [60].

Suplementacja witaminy K₂ jest w ostatnim okresie w czołówce badań w prewencji zarówno miażdżycy tętnic wieńcowych, jak i osteoporozy. Uzupełnianie tej witaminy w diecie powoduje zmniejszenie miażdżycowej kalcyfikacji naczyń wieńcowych, sprzyjając jednocześnie poprawie rokowania związanego z obecnością choroby niedokrwiennej serca [61]. Przewlekłe stosowanie menachinonu wpływa korzystnie także w prewencji składowej czynnościowej procesu miażdżycowego, modyfikując korzystnie elastyczne własności naczyń. W badaniu Knapena i wsp. [62] zaobserwowano zmniejszenie się wskaźnika sztywności tętnic β , który jest uznanym markerem elastycznych własności naczyń. Korzystny wpływ witaminy K₂ w obrębie układu sercowo-naczyniowego obserwuje się także w układzie kostnym. Wyrazem tego jest ograniczenie utraty masy kostnej w obrębie kręgosłupa oraz w trzonie kości udowej, bez wpływu na gęstość kości biodrowej [62]. Suplementacja witaminy K₂ okazała się mieć także znacznie kliniczne, czego potwierdzeniem jest zmniejszenie liczby złamań u kobiet z osteoporozą i bez niej, wykazane w metaanalizie dokonanej na podstawie wielu badań klinicznych [63].

Bisfosfoniany są uznanymi lekami o działaniu antyresorpcyjnym, stosowanymi w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy po menopauzie, głównie dzięki ich zdolności do zwiększania gęstości kości [64]. Przesłanki teoretyczne oraz ostatnie badania wskazują także na ich potencjalne właściwości przeciwmiażdżycowe [65]. Dane wskazują, że ich zastosowanie — poza korzystnymi efektami związanymi z podstawowymi wskazaniami stosowania w osteoporozie — wpływa także korzystnie w zakresie prewencji miażdżycy; obserwuje się obniżenie wskaźnika

wyrażającego stosunek wartości cholesterolu frakcji HDL do stężenia cholesterolu frakcji LDL [66]. Towarzyszy temu zmniejszenie wykładników miażdżycy, takich jak grubość kompleksu *intima-media* u kobiet po menopauzie. Niestety dane kliniczne przeczą zarówno przesłankom patofizjologicznym, jak i zaobserwowanej redukcji grubości kompleksu *intima-media*. Okazało się bowiem, że zastosowanie bisfosfonianów zwiększa ryzyko zawału serca, szczególnie u mężczyzn [67]. Niezależnie od niekorzystnego wpływu na kliniczny przebieg miażdżycy tętnic wieńcowych i jej konsekwencje na uwagę zasługuje fakt, że bisfosfoniany, zwłaszcza zawierające nitrogen, wpływają niekorzystnie na inne schorzenia CVD, a mianowicie rozwój niewydolności krążenia oraz częstość występowania migotania przedsionków [68].

Nieco więcej nadziei wiąże się ze stosowaniem statyn wykazujących — poza swym podstawowym działaniem polegającym na obniżaniu stężenia cholesterolu na drodze zahamowania reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A — także wiele działań plejotropowych. Jednym z nich jest zwiększanie mineralizacji kości zarówno w modelu zwierzęcym, jak i u człowieka [69, 70]. Działanie to obserwuje się zarówno w przypadku zastosowania statyn w monoterapii, jak i w połączeniu z bisfosfonianami, co częściowo znajduje uzasadnienie we wspólnej drodze przemian biochemicznych tych leków na poziomie mewalonianu, który bierze udział w syntezie cholesterolu, a także prenylacji białek aktywujących osteoklasty [71].

Pewne, choć hipotetyczne znaczenie w prewencji osteoporozy mają niektóre inne leki kardiologiczne. Należy wymienić przede wszystkim sartany, leki stosowane głównie w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II nasila osteoporozę, zwiększając aktywację osteoklastów przez nasilenie ekspresji RANKL. Sartany natomiast zmniejszają ekspresję RANKL, powodując działanie odwrotne — mogą zatem działać zapobiegawczo w rozwoju osteoporozy u chorych z nadciśnieniem tętniczym [72]. Potwierdzeniem tych przesłanek patofizjologicznych są badania na zwierzętach przeprowadzone przez Dormeza i wsp. [73] sugerujące, że zastosowanie losartanu powoduje wzrost wytrzymałości, masy oraz bełczkowania kości udowych szczurów.

Denosumab, który jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG₂) skierowanym przeciwko RANKL, poprzez zapobieganie interakcji RANKL/RANK, hamuje powstawanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów, ograniczając w ten sposób resorpcję warstwy korowej kości i kości bełczkowatej [74]. Lek ten wprowadzono

niedawno do terapii osteoporozy pomenopauzalnej i, jak dotąd, nie zanotowano nasilenia miażdżycy aorty ani niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, co daje nadzieję, że poza hamującym wpływem na osteoporozę będzie także zapobiegał wapnieniu i zmniejszaniu elastyczności tętnic, które są komplementarnymi składnikami patogenezy miażdżycy.

PODSUMOWANIE

Związek między osteoporozą i CVD, a zwłaszcza miażdżycą tętnic, nie jest zależnością determinowaną wyłącznie wiekiem czy płcią chorego. Liczne przesłanki z badań podstawowych wyraźnie wskazują na istotne powiązania patofizjologiczne tych, z pozoru odrębnych i odległych patogenetyczne, schorzeń. Przedstawione w pracy istotne związki kliniczne stanowią niewątpliwie dodatkowe ważne dowody wzajemnych powiązań osteoporozy oraz miażdżycy tętnic. To z kolei stwarza wiarygodne przesłanki istnienia potencjalnych korzyści z wzajemnie uzupełniającej się terapii obu schorzeń. Świadczą o tym, z jednej strony, korzystnie modyfikujące dysfunkcję śródbłonna naczyń działania takich leków stosowanych w leczeniu osteoporozy, jak hormonalna terapia zastępcza, raloksyfen, bisfosfoniany oraz denosumab. Dużych nadziei w leczeniu obu schorzeń upatruje się także w stosowanej już w praktyce suplementacji witaminą D oraz K₂. Z drugiej zaś strony leki kardiologiczne, takie jak sartany, a zwłaszcza statyny, bierze się pod uwagę jako czynniki potencjalnie korzystnie wpływające na metabolizm komórek kości. Dalsze wyjaśnianie mechanizmów łączących u podstaw powiązań osteoporozy i CVD ma kluczowe znaczenie dla zrozumienia możliwości profilaktyki i jednoczesnego leczenia obu tych schorzeń.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Laslett LJ, Alagona P, Clark BA, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(25 Suppl): S1–49, doi: [10.1016/j.jacc.2012.11.002](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.002), indexed in Pubmed: [23257320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23257320/).
2. Amin S. Male osteoporosis: epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep*. 2003; 1(2): 71–77, doi: [10.1007/s11914-003-0012-9](https://doi.org/10.1007/s11914-003-0012-9).
3. Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2005; 20(11): 1912–1920, doi: [10.1359/JBMR.050711](https://doi.org/10.1359/JBMR.050711), indexed in Pubmed: [16234963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16234963/).
4. Seeman E, Delmas PD. Bone quality — the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*. 2006; 354(21): 2250–2261, doi: [10.1056/NEJMra053077](https://doi.org/10.1056/NEJMra053077), indexed in Pubmed: [16723616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16723616/).

5. McLean R. Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2009; 7(4): 134–139, doi: [10.1007/s11914-009-0023-2](https://doi.org/10.1007/s11914-009-0023-2), indexed in Pubmed: [19968917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19968917/).
6. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; 352(16): 1685–1695, doi: [10.1056/NEJM-ra043430](https://doi.org/10.1056/NEJM-ra043430), indexed in Pubmed: [15843671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15843671/).
7. Cervellati C, Bonaccorsi G, Cremonini E, et al. Oxidative stress and bone resorption interplay as a possible trigger for postmenopausal osteoporosis. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 1–8, doi: [10.1155/2014/569563](https://doi.org/10.1155/2014/569563), indexed in Pubmed: [24524081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24524081/).
8. Stocker R, Kearney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* 2004; 84(4): 1381–1478, doi: [10.1152/physrev.00047.2003](https://doi.org/10.1152/physrev.00047.2003), indexed in Pubmed: [15383655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15383655/).
9. Demer L, Tintut Y. Mechanisms linking osteoporosis and cardiovascular calcification. *Curr Osteoporos Rep.* 2009; 7(2): 42–46, indexed in Pubmed: [19631027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19631027/).
10. Deuell KA, Callegari A, Giachelli CM, et al. RANKL enhances macrophage paracrine pro-calcific activity in high phosphate-treated smooth muscle cells: dependence on IL-6 and TNF- α . *J Vasc Res.* 2012; 49(6): 510–521, doi: [10.1159/000341216](https://doi.org/10.1159/000341216), indexed in Pubmed: [22948607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22948607/).
11. Baszczuk A, Koczyński Z. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2014; 68: 579–589, doi: [10.5604/17322693.1102340](https://doi.org/10.5604/17322693.1102340), indexed in Pubmed: [24864108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24864108/).
12. Lentz SR. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(8): 1646–1654, doi: [10.1111/j.1538-7836.2005.01364.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01364.x), indexed in Pubmed: [16102030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16102030/).
13. Grabysa R. Czy hiperhomocysteinemia jest rzeczywiście czynnikiem ryzyka miażdżycy? *Pol Przegl Kardiol.* 2007; 9: 289–293.
14. Lello S, Capozzi A, Scambia G. Osteoporosis and cardiovascular disease: an update. *Gynecol Endocrinol.* 2015; 31(8): 590–594, doi: [10.3109/09513590.2015.1041908](https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1041908), indexed in Pubmed: [26036806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26036806/).
15. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012; 33(7): 829–37, 837a, doi: [10.1093/eurheartj/ehr304](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304), indexed in Pubmed: [21890489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21890489/).
16. Riancho JA, Salas E, Zarrabietia MT, et al. Expression and functional role of nitric oxide synthase in osteoblast-like cells. *J Bone Miner Res.* 1995; 10(3): 439–446, doi: [10.1002/jbmr.5650100315](https://doi.org/10.1002/jbmr.5650100315), indexed in Pubmed: [7540349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7540349/).
17. Merke J, Milde P, Lewicka S, et al. Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. *J Clin Invest.* 1989; 83(6): 1903–1915, doi: [10.1172/JCI114097](https://doi.org/10.1172/JCI114097), indexed in Pubmed: [2542376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2542376/).
18. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(3): 353–373, doi: [10.4065/81.3.353](https://doi.org/10.4065/81.3.353), indexed in Pubmed: [16529140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16529140/).
19. Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002; 110(2): 229–238, doi: [10.1172/JCI115219](https://doi.org/10.1172/JCI115219), indexed in Pubmed: [12122115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12122115/).
20. Parazzini F. Resveratrol, inositol, vitamin D and K in the prevention of cardiovascular and osteoporotic risk: a novel approach in peri- and postmenopause. *Minerva Ginecol.* 2014; 66(5): 513–518, indexed in Pubmed: [25245999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25245999/).
21. Buchanan G, Melvin T, Merritt B, et al. Vitamin K₂ (menaquinone) supplementation and its benefits in cardiovascular disease, osteoporosis, and cancer. *Marshall J Med.* 2016; 2(3), doi: [10.18590/mjm.2016.vol2.iss3.8](https://doi.org/10.18590/mjm.2016.vol2.iss3.8).
22. Demer L, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation.* 2012; 117(22): 2938–2948, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743161](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743161), indexed in Pubmed: [18519861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18519861/).
23. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcifications in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27(3): 394–401, doi: [10.1016/s0272-6386\(96\)90363-7](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(96)90363-7), indexed in Pubmed: [8604709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8604709/).
24. Wang AY, Wang M, Woo J, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14(1): 159–168, doi: [10.1097/01.asn.0000038685.95946.83](https://doi.org/10.1097/01.asn.0000038685.95946.83), indexed in Pubmed: [12506148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12506148/).
25. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res.* 2004; 95(6): 560–567, doi: [10.1161/01.RES.0000141775.67189.98](https://doi.org/10.1161/01.RES.0000141775.67189.98), indexed in Pubmed: [15375022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15375022/).
26. Mönckeberg JG. Der normale histologische Bau und die Sklerose der Aortenklappen. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol.* 1904; 176(3): 472–514, doi: [10.1007/bf02041318](https://doi.org/10.1007/bf02041318).
27. Aksoy Y, Yagmur C, Tekin GO, et al. Aortic valve calcification: association with bone mineral density and cardiovascular risk factors. *Coron Artery Dis.* 2005; 16(6): 379–383, doi: [10.1097/00019501-200509000-00007](https://doi.org/10.1097/00019501-200509000-00007), indexed in Pubmed: [16118543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16118543/).
28. Mohler III ER. Are atherosclerosis processes involved in aortic-valve calcification? *Lancet.* 2000; 356: 524–525.
29. Zapolski T, Wysokiński A, Przegaliński J, et al. Nabyte wady zastawkowe serca a zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych. *Kardiologia Pol.* 2004; 61: 539–543.
30. Otto CM, O'Brien KD. Why is there discordance between calcific aortic stenosis and coronary artery disease? *Heart.* 2001; 85(6): 601–602, doi: [10.1136/heart.85.6.601](https://doi.org/10.1136/heart.85.6.601), indexed in Pubmed: [11359728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11359728/).
31. Adler Y, Fink N, Spector D, et al. Mitral annulus calcification — a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system. *Atherosclerosis.* 2001; 155(1): 1–8, doi: [10.1016/s0021-9150\(00\)00737-1](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(00)00737-1), indexed in Pubmed: [11223420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11223420/).
32. Tekin GO, Kekilli E, Yagmur J, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors and bone mineral density in postmenopausal women undergoing coronary angiography. *Int J Cardiol.* 2008; 131(1): 66–69, doi: [10.1016/j.ijcard.2007.09.002](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.09.002), indexed in Pubmed: [18222554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18222554/).
33. Sinnott B, Syed I, Sevrukov A, et al. Coronary calcification and osteoporosis in men and postmenopausal women are independent processes associated with aging. *Calcif Tissue Int.* 2006; 78(4): 195–202, doi: [10.1007/s00223-005-0244-z](https://doi.org/10.1007/s00223-005-0244-z), indexed in Pubmed: [16604285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16604285/).
34. Chan JJ, Cupples LA, Kiel DP, et al. QCT volumetric bone mineral density and vascular and valvular calcification: the Framingham study. *J Bone Miner Res.* 2015; 30(10): 1767–1774, doi: [10.1002/jbmr.2530](https://doi.org/10.1002/jbmr.2530), indexed in Pubmed: [25871790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25871790/).
35. Muntean L, Simon Sp, Popp R, et al. Bone mineral density, carotid artery intima-media thickness, and Klotho gene polymorphism in postmenopausal women. *Cent Eur J Med.* 2014; 9(2): 315, doi: [10.2478/s11536-013-0273-3](https://doi.org/10.2478/s11536-013-0273-3).
36. Mucowski SJ, Mack WJ, Shoupe D, et al. Effect of prior oophorectomy on changes in bone mineral density and carotid artery intima-media thickness in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2014; 101(4): 1117–1122, doi: [10.1016/j.fertnstert.2013.12.055](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.055), indexed in Pubmed: [24530156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24530156/).
37. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Med Biol.* 2007; 19(5): S5–S67, doi: [10.1016/j.jvs.2006.12.037](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037), indexed in Pubmed: [17223489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17223489/).
38. Mangiafico RA, Russo E, Riccobene S, et al. Increased prevalence of peripheral arterial disease in osteoporotic postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2006; 24(2): 125–131, doi: [10.1007/s00774-005-0658-8](https://doi.org/10.1007/s00774-005-0658-8), indexed in Pubmed: [16502119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16502119/).
39. van der Klift M, Pols HAP, Hak AE, et al. Bone mineral density and the risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam Study. *Calcif Tissue Int.* 2002; 70(6): 443–449, doi: [10.1007/s00223-001-2076-9](https://doi.org/10.1007/s00223-001-2076-9), indexed in Pubmed: [11976772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11976772/).
40. Zapolski T, Wysokiński A. Szywność aorty u chorych z miażdżycą tętnic wieńcowych. *Pol Prz Kardiol.* 2008; 8: 179–185.
41. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, et al. Prospective Epidemiological Risk Factors Study Group. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J Intern Med.* 2006; 259(6): 598–605, doi: [10.1111/j.1365-2796.2006.01640.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01640.x), indexed in Pubmed: [16704561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16704561/).

42. Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB, et al. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int*. 2008; 19(8): 1161–1166, doi: [10.1007/s00198-007-0539-1](https://doi.org/10.1007/s00198-007-0539-1), indexed in Pubmed: [18180973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18180973/).
43. Safar ME, O'Rourke MF. The arterial system in hypertension. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht-Boston-London 1993.
44. Knutsen KM, Stugaard M, Michelsen S, et al. M-mode echocardiographic findings in apparently healthy, non-athletic Norwegians aged 20–70 years. Influence of age, sex and body surface area. *J Intern Med*. 1989; 225(2): 111–115, doi: [10.1111/j.1365-2796.1989.tb00049.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1989.tb00049.x), indexed in Pubmed: [2921591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2921591/).
45. Cavalcante JL, Lima JAC, Redheuil A, et al. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(14): 1511–1522, doi: [10.1016/j.jacc.2010.12.017](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.12.017), indexed in Pubmed: [21453829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21453829/).
46. Hirose Ki, Tomiyama H, Okazaki R, et al. Increased pulse wave velocity associated with reduced calcaneal quantitative osteo-sono index: possible relationship between atherosclerosis and osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(6): 2573–2578, doi: [10.1210/jc.2002-021511](https://doi.org/10.1210/jc.2002-021511).
47. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. Elevated arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis. *Maturitas*. 2006; 55(3): 212–218, doi: [10.1016/j.maturitas.2006.02.008](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2006.02.008), indexed in Pubmed: [16621356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16621356/).
48. Avramovski P, Avramovska M, Sikole A. Bone strength and arterial stiffness impact on cardiovascular mortality in a general population. *J Osteoporos*. 2016; 2016: 7030272, doi: [10.1155/2016/7030272](https://doi.org/10.1155/2016/7030272), indexed in Pubmed: [27047700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27047700/).
49. Frost ML, Grella R, Millasseau SC, 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(2): 112–120, doi: [10.1007/s00223-008-9153-2](https://doi.org/10.1007/s00223-008-9153-2), indexed in Pubmed: [18612580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18612580/).
50. Cecelija M, Jiang B, Bevan L, et al. Arterial stiffening relates to arterial calcification but not to noncalcified atheroma in women. A twin study. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(13): 1480–1486, doi: [10.1016/j.jacc.2010.09.079](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.079), indexed in Pubmed: [21435518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21435518/).
51. Ye C, Xu M, Wang S, et al. Decreased bone mineral density is an independent predictor for the development of atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(5): e0154740, doi: [10.1371/journal.pone.0154740](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154740), indexed in Pubmed: [27149062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27149062/).
52. Zapolski T, Wysockiński A. Aktualne poglądy na wzajemne oddziaływanie leczenia osteoporozy i chorób układu sercowo-naczyniowego. *Wiad Lek*. 2016; 69: 665–674.
53. Zapolski T, Wysockiński A. Safety of pharmacotherapy of osteoporosis in cardiology patients. *Cardiol J*. 2010; 17(4): 335–343, indexed in Pubmed: [20690088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20690088/).
54. Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res*. 2002; 57(1): 385–409, doi: [10.1210/rp.57.1.385](https://doi.org/10.1210/rp.57.1.385), indexed in Pubmed: [12017554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12017554/).
55. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(3): 321–333, indexed in Pubmed: [12117397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12117397/).
56. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med*. 2016; 374(13): 1221–1231, doi: [10.1056/NEJMOA1505241](https://doi.org/10.1056/NEJMOA1505241), indexed in Pubmed: [27028912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27028912/).
57. National Institute for Health and Clinical Excellence: Appraisal consultation document: alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. www.nice.org.uk (February 2007).
58. Wu M, Rementer C, Giachelli CM. Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment. *Calcif Tissue Int*. 2013; 93(4): 365–373, doi: [10.1007/s00223-013-9712-z](https://doi.org/10.1007/s00223-013-9712-z), indexed in Pubmed: [23456027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23456027/).
59. Karur S, Veerappa V, Nanjappa M. Study of vitamin D deficiency prevalence in acute myocardial infarction. *IJC Heart Vessels*. 2014; 3: 57–59, doi: [10.1016/j.ijchv.2014.03.004](https://doi.org/10.1016/j.ijchv.2014.03.004).
60. Mao PJ, Zhang C, Tang L, et al. Effect of calcium or vitamin D supplementation on vascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2013; 169(2): 106–111, doi: [10.1016/j.ijcard.2013.08.055](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.055), indexed in Pubmed: [24035175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24035175/).
61. Beulens JWJ, Bots ML, Atsma F, et al. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis*. 2009; 203(2): 489–493, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.010](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.010), indexed in Pubmed: [18722618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18722618/).
62. Knapen MHJ, Braam LA, Drummen NE, et al. Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women. A double-blind randomised clinical trial. *Thromb Haemost*. 2015; 113(5): 1135–1144, doi: [10.1160/TH14-08-0675](https://doi.org/10.1160/TH14-08-0675), indexed in Pubmed: [25694037](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25694037/).
63. Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, et al. Does vitamin K2 play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int*. 2015; 26(3): 1175–1186, doi: [10.1007/s00198-014-2989-6](https://doi.org/10.1007/s00198-014-2989-6), indexed in Pubmed: [25516361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25516361/).
64. Papapoulos SE. Bisphosphonates: how do they work? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008; 22(5): 831–847, doi: [10.1016/j.beem.2008.07.001](https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.07.001), indexed in Pubmed: [19028359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19028359/).
65. Igase M, Kohara K, Tabara Y, et al. Change in arterial stiffness associated with monthly bisphosphonate treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *Menopause*. 2014; 21(9): 962–966, doi: [10.1097/GME.000000000000197](https://doi.org/10.1097/GME.000000000000197), indexed in Pubmed: [24552979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24552979/).
66. Gonnelli S, Caffarelli C, Tanzilli L, et al. Effects of intravenous zoledronate and ibandronate on carotid intima-media thickness, lipids and FGF-23 in postmenopausal osteoporotic women. *Bone*. 2014; 61: 27–32, doi: [10.1016/j.bone.2013.12.017](https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.12.017), indexed in Pubmed: [24389416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24389416/).
67. Pittman CB, Davis LA, Zeringue AL, et al. Myocardial infarction risk among patients with fractures receiving bisphosphonates. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89(1): 43–51, doi: [10.1016/j.mayocp.2013.08.021](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.08.021), indexed in Pubmed: [24388021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24388021/).
68. Wang JC, Chien WC, Chung CH, et al. Adverse cardiovascular effects of nitrogen-containing bisphosphonates in patients with osteoporosis: a nationwide population-based retrospective study. *Int J Cardiol*. 2016; 215: 232–237, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.04.088](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.088), indexed in Pubmed: [27128537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27128537/).
69. Wu M, Rementer C, Giachelli CM. Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment. *Calcif Tissue Int*. 2013; 93(4): 365–373, doi: [10.1007/s00223-013-9712-z](https://doi.org/10.1007/s00223-013-9712-z), indexed in Pubmed: [23456027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23456027/).
70. Kawahara T, Nishikawa M, Kawahara C, et al. Atorvastatin, etidronate, or both in patients at high risk for atherosclerotic aortic plaques: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2013; 127(23): 2327–2335, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001534](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001534), indexed in Pubmed: [23658438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23658438/).
71. Reinholz GG, Getz B, Pederson L, et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res*. 2000; 60: 6001–6007, indexed in Pubmed: [11085520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11085520/).
72. Shimizu H, Nakagami H, Osako MK, et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. *FASEB J*. 2008; 22(7): 2465–2475, doi: [10.1096/fj.07-098954](https://doi.org/10.1096/fj.07-098954), indexed in Pubmed: [18256306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18256306/).
73. Donmez BO, Ozdemir S, Sarikanat M, et al. Effect of angiotensin II type 1 receptor blocker on osteoporotic rat femurs. *Pharmacol Rep*. 2012; 64(4): 878–888, doi: [10.1016/s1734-1140\(12\)70882-4](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(12)70882-4), indexed in Pubmed: [23087139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23087139/).
74. Capozzi A, Lello S, Pontecorvi A. The inhibition of RANK-ligand in the management of postmenopausal osteoporosis and related fractures: the role of denosumab. *Gynecol Endocrinol*. 2014; 30(6): 403–408, doi: [10.3109/09513590.2014.892067](https://doi.org/10.3109/09513590.2014.892067), indexed in Pubmed: [24592987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24592987/).