RESEÑA ANALÍTICA

Osteoporosis y enfermedad cardiovascular

Sarahí Mendoza, Miriam Noa y Rosa Más.

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, calle 198 entre Avenidas 19 y 21, Playa, Ciudad de La Habana, Apartado postal: 6414, Cuba.

Recibido: 21 de julio de 2006. Aceptado: 6 de noviembre de 2006.

Palabras clave: osteoporosis, enfermedades cardiovasculares, paradoja del calcio, RANK, osteoprotegerina.
Key words: osteoporosis, cardiovascular diseases, calcium paradox, RANK, osteoprotegerin.

RESUMEN. Las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la osteoporosis son causas frecuentes de morbilidad en la población adulta, cuya frecuencia aumenta con la edad, por lo que al aumentar la expectativa de vida, constituyen importantes problemas de salud. El riesgo a padecer ambas patologías depende de factores de riesgo, y la prevención consiste en controlar los modificables. Las ECV y la osteoporosis presentan factores etiológicos comunes que involucran la biosíntesis del colesterol y la oxidación lipídica, cuya dilucidación representa una línea priorizada de investigación. El crecimiento y mantenimiento del esqueleto depende del equilibrio entre la formación y la resorción ósea a través de los procesos de modelado y remodelado óseo, controlados por células óseas (osteoblastos –OB-, osteoclastos –OC- y osteocitos), los OB son responsables de la formación ósea, los OC de la resorción ósea y los osteocitos de la red mecano sensorial. Entre los nexos de las ECV y la osteoporosis se encuentra el papel de la vía del mevalonato en la síntesis de colesterol y en la activación de OC, y el papel de los lípidos oxidados en el desarrollo de la aterosclerosis y en la transformación de las células precursoras de OB en adipocitos, disminuyendo la formación de OB activos y favoreciendo la osteoporosis. Ello justifica que sustancias hipolipemiantes y antioxidantes puedan ejercer efectos protectores sobre el hueso, y que la búsqueda de sustancias que actúen sobre ambos blancos sea un aspecto de interés en la prevención o el manejo de estas enfermedades.

ABSTRACT. Cardiovascular disease (CD) and osteoporosis are frequent diseases in adult population, whose frequency increases with age. Thus, with the increase of life expectancy, they become relevant health care issues. Both ECV and osteoporosis depends on the coexistence of multiple risk factors, and prevention policy stresses in controlling those modifiable. ECV and osteoporosis have common etiological factors involving cholesterol biosynthesis and lipid oxidation, whose elucidation supports a relevant research topic. Skeletal growth and maintenance depends on the balance between bone formation and resorption achieved through the process of bone modelling and bone remodelling, controlled by bone tissue cells (osteoblasts –OB-, osteoclasts –OC- and osteocytes), the OB are responsible for bone formation, OC of bone resorption, while osteocytes are key pieces of the bone mechanic sensorial network. The main links between CVD and osteoporosis are the key role of the mevalonate pathway in cholesterol synthesis and OC activation, and the role of oxidised lipids for atherosclerosis development and the conversion of OB-precursor cells in adipocites, reducing OB formation and favouring osteoporosis. In the light of these issues, cholesterol-lowering and antioxidant substances can exert bone protector effects, and the search of drugs effective on both targets support a current research direction, outstanding in the prevention or treatment of such diseases.

INTRODUCCION

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) se encuentran entre las principales causas de morbimortalidad de la población adulta.[1-3] La osteoporosis también es causa importante de morbilidad en esta población y se asocia a causas frecuentes de muerte en ancianos,[4] y sumada a la ECV sustentan la mayor incidencia de morbilidad y mortalidad en la población anciana. La frecuencia de estas patologías aumenta con la edad, por lo que al aumentar la expectativa de vida, constituyen importantes problemas de salud.[1-4]

Aunque a primera vista parezca sorprendente, la ECV y la osteoporosis presentan factores etiológicos comunes que involucran la biosíntesis del colesterol y la oxidación lipídica, y la dilucidación de los puntos convergentes entre ambas patologías representa una línea priorizada de investigación.[5-7] Este trabajo tuvo como objetivo exponer, en forma resumida, los nexos entre ECV y osteoporosis, así como los efectos de sustancias que actúan sobre ambas entidades nosológicas.

ATEROSCLEROSIS Y FACTORES DE RIESGO

La aterosclerosis es la causa etiológica fundamental de las ECV y se caracteriza por cambios en la pared arterial, principalmente la íntima, que comienzan por interacciones

Correspondencia:
Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, calle 198 e/ 19 y 21, Atabey Playa, Teléfonos: 271 4200, 271 4225, 271 4212.
Correo electrónico: cpn@cnic.edu.cu

entre la sangre y el endotelio, con aumento de la permeabilidad endotelial, reclutamiento de monocitos, inflamación, proliferación de células musculares lisas (CML), síntesis de matriz extracelular, acumulación de lípidos y lípidos oxidados, calcificación vascular y desarrollo de placas inestables.[8-15] La aterosclerosis suele transcurrir sin síntomas hasta que las placas vulnerables se rompen, se produce la trombosis, y aparecen los síndromes coronarios agudos.[8-15]

El riesgo coronario depende de múltiples factores que interactúan de forma sinérgica. Las políticas de prevención coronaria se basan en controlar los factores modificables, de acuerdo con el riesgo global de cada sujeto.[13,16-22] La elevación de las concentraciones séricas de colesterol total (CT), y fundamentalmente, del transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), junto al tabaquismo, la hipertensión arterial y la diabetes son factores cruciales de riesgo, todos modificables.[13,16-22] Otros factores de riesgo son la obesidad, bajas concentraciones del colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y altas de proteína C reactiva, lipoproteína a, homocisteína, fibrinógeno y LDL oxidada (LDL-o).[10,11,13,23] Son factores no modificables la edad, historia familiar de enfermedad coronaria (EC) y presencia de enfermedad ateroesclerótica.[13,16-22]

Hipercolesterolemia: Aspectos esenciales de su manejo

La hipercolesterolemia (HC) caracterizada por concentraciones elevadas de CT y LDL-C (HC primaria ó tipo II) es la más relacionada con el riesgo coronario,[24] y la LDL-C el subrogado que mejor correlaciona con la EC, por lo que el éxito de las terapias se evalúa según su reducción y por la frecuencia de casos que logran valores metas,[19-22] difíciles de lograr y más estrictos en casos de alto riesgo.[25, 26]

La primera opción para tratar la HC son los cambios terapéuticos en el estilo de vida, con adhesión a una dieta baja en grasas, ejercicios físicos y cese de hábitos tóxicos. La mayoría de los casos no logra el control deseado con estas medidas, y requiere además, terapia farmacológica.[19-22]

Las estatinas, principal clase terapéutica dentro de los reductores de colesterol, inhiben competitivamente la hidroximetilglutaril- Coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima clave de la síntesis de colesterol, reduciendo el colesterol intracelular, aumentando el catabolismo de las LDL, y disminuyendo sus concentraciones plasmáticas.[27,28] Las estatinas disminuyen el riesgo de eventos coronarios *versus* placebo en un 30 %,[29-35] y su efecto en la disminución el riesgo es más rápido que el esperado de reducir las LDL-C y la progresión de lesiones, a lo que contribuyen sus efectos pleiotrópicos vasculares,[36] como mejorar la disfunción endotelial,[37] inhibir la proliferación de CML,[38] la peroxidación lipídica (PL) de la LDL,[39] y la agregación plaquetaria (AP).[40] No obstante, también presentan efectos extravasculares.[41,42] Las fundamentales experiencias adversas (EA) asociadas son hepáticas y musculares, como el aumento de las transaminasas y creatinfosfocinasa (CFK), las miopatías, y efectos gastrointestinales (GI).[28]

Otros medicamentos hipolipemiantes incluyen a los fibratos, que disminuyen los triglicéridos (TG) y aumentan HDL-C, mientras reducen modestamente el CT y las LDL-C.[43] Sus principales efectos pleiotrópicos son transformar las LDL pequeñas y densas muy aterogénicas, en moléculas de menor aterogenicidad.[44] Los fibratos causan EA de tipo GI, miopatías, aumento de transaminasas y CFK.[45] El ácido nicotínico y sus derivados reducen las LDL-C y los TG, y aumentan las HDL-C, pero son mal tolerados, lo que limita su uso, y las resinas de intercambio iónico reducen CT y LDL-C y aumentan ligeramente los TG.[46,47]

El policosanol es una mezcla de alcoholes alifáticos superiores purificada de la cera de caña, cuyo componente fundamental es el octacosanol, que inhibe la síntesis de colesterol mediante la regulación de la HMG-CoA reductasa, y aumenta el metabolismo de las LDL a través de sus receptores, reduce las cifras de LDL-C y CT, y aumenta las de HDL-C. El policosanol muestra efectos pleiotrópicos vasculares, ya que inhibe la AP, la PL de las LDL y la proliferación de CML, congruente con su acción antiateroesclerótica, y extravasculares.[48-50]

OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo y reducción de la masa ósea, aumento de su fragilidad y del riesgo de fracturas. Como la ateroesclerosis, suele transcurrir sin síntomas.[51-54]

El tejido óseo, uno de los sistemas mayores del organismo, sostiene y protege a las partes blandas del cuerpo, sirve de anclaje muscular y sostén de los movimientos, almacena y suministra iones y células sanguíneas, e interactúa con las células precursoras de la hematopoyesis.[55] Se encuentra constituido por una matriz mineralizada y una fracción celular activa. El esqueleto está formado por hueso cortical, capa compacta que forma la cubierta externa del hueso, y por hueso esponjoso o trabecular, placas delgadas en serie que forman su red interior.[55] La osteoporosis implica la disminución del número y tamaño de las trabéculas del hueso esponjoso y del espesor de la capa cortical.[56]

La osteoporosis se presenta en ambos sexos, pero la deficiencia de estrógenos originada por la menopausia y la mayor expectativa de vida de la mujer hace que aproximadamente un 35 % de mujeres postmenopáusicas desarrollen la enfermedad, siendo más afectadas que hombres de similar edad.[51-54]

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define que existe osteoporosis si el valor de la densidad mineral ósea (DMO) se encuentra, como mínimo, 2,5 desviaciones estándar (DE) por debajo por debajo del valor medio en mujeres adultas, jóvenes y sanas, y osteopenia si está entre 1 y 2,5 DE.[57]

La osteoporosis puede ser primaria o secundaria a enfermedades o al uso de corticoides, barbituratos o heparina. Los factores de riesgo también son modificables (bajo consumo de calcio y vitamina D, sedentarismo, tabaquismo, alcoholismo, causas de osteoporosis secundaria), y no modificables (menopausia, fracturas, pequeña masa ósea).[58]

Marcadores de osteoporosis

La determinación de la DMO en columna y cadera por absortimetría de energía dual de rayos X (DEXA) es el estándar de oro para el diagnóstico y seguimiento del efecto de los tratamientos. Sin embargo, cambios en esta variable mediante intervención nutricional, farmacológica o ambas, requieren de años de tratamiento. Además, el impacto del efecto de los tratamientos, sobre la frecuencia de fracturas, lo que también requiere de largo plazo, representa el mayor reto o la variable de eficacia más dura por ser el evento clínico a prevenir.

Recientemente se han caracterizado marcadores que indican el estado de la resorción y la formación óseas Estos marcadores pueden modificarse tras sólo meses de tratamiento; por lo que son útiles para evaluar la eficacia de las terapias antiosteoporóticas, aunque presentan algunas limitaciones, como su elevada variabilidad que depende de diversos factores.[59,60]

Aunque se dividen en marcadores de resorción y de formación, algunos se corresponden con ambos procesos. Durante la resorción ósea se libera calcio y metabolitos de la matriz de colágeno que pueden determinarse en suero y orina como la hidroxiprolina urinaria total, la fosfatasa ácida tartrato resistente y la sialoproteína ósea. Otros muy utilizados son los puentes de piridolina y desoxipiridolina, sitos de unión entre moléculas de colágeno tipo 1 que se liberan al metabolizarse la matriz. Estos puentes pueden determinarse en su forma libre o formando parte de los telopéptidos amino (NTX) o carboxiterminal (CTX) del colágeno. La excreción urinaria de puentes de desoxipiridolina (DPD) es el indicador más específico del recambio óseo y sus concentraciones no se afectan por la dieta, por lo que es el más utilizado para evaluar los efectos de los tratamientos y se expresa como DPD/creatinina urinaria (DPD/C).[59-61]

Los marcadores de la formación ósea son la fosfatasa alcalina hueso específica (BSAP), la osteocalcina sérica y los productos de degradación del pro-colágeno. Dentro de ellos, la BSAP es una isoenzima de la fosfatasa alcalina derivada fundamentalmente de los OB, que se considera marcador específico de la formación ósea y de la actividad de los OB, se determina en suero y sus niveles no están influidos por la dieta, por lo que se utiliza frecuentemente. La osteocalcina es otro marcador sensible de los OB que también se utiliza con frecuencia, pero menos específico, ya que también puede provenir de la resorción ósea.[59,60]

El ciclo de remodelado del hueso

El crecimiento y desarrollo del tejido óseo depende de la formación y la resorción del hueso e implica los procesos de modelado y remodelado. El modelado óseo es el proceso que controla el crecimiento del hueso, aumentando la masa ósea durante el crecimiento, en que el 100 % de la superficie ósea está activa y aunque existe una elevada resorción ósea, la formación es mayor. En cambio, el remodelado óseo es el proceso que controla el estado de equilibrio entre resorción y formación ósea requerido para mantener una masa estable, en una etapa en que el tejido que envejece se reabsorbe y reemplaza por tejido nuevo, la resorción supera a la formación y favorece la pérdida ósea.[62,63]

Las células del tejido óseo, tales como los osteoblastos (OB), osteoclastos (OC) y osteocitos participan activamente de estos procesos. Los OB, células que se originan de células mesenquimáticas osteogénicas, pasando a veces por la etapa de preosteoblastos, son responsables de la formación de hueso (deposición de matriz ósea y mineralización), y los OC de la resorción ósea. El osteocito es el ex-OB atrapado en la matriz calcificada que se comunica con las células adyacentes y los vasos.[62,63]

La formación y la resorción óseas están en equilibrio hasta la tercera década de vida en que se alcanza el pico de masa ósea (PMO). Posteriormente, la formación de hueso declina lentamente y se acelera la resorción ósea. Por tanto, prevenir la osteoporosis requiere, en primer lugar, alcanzar el mayor PMO posible durante el crecimiento, para que la reserva de hueso tolere las pérdidas asociadas al envejecimiento.[64] Por tanto, no lograr un PMO óptimo durante el crecimiento propicia el desarrollo de la osteoporosis, en lo que influyen factores genéticos y ambientales (exposición al sol, dieta -fundamentalmente consumo de calcio y vitamina D-, actividad física) y hábitos tóxicos (tabaquismo, alcoholismo), y en lo que influyen los estrógenos, la hormona gonadotrópica, el factor de crecimiento tipo insulina y las hormonas tiroideas.[64]

Regulación de la resorción ósea. El sistema RANK-RANKL-OPG

Teniendo en cuenta que la forma más frecuente de la osteoporosis se debe a la pérdida de estrógenos que ocurre tras la menopausia, en que la exacerbación de la resorción ósea está muy por encima de lo que la formación ósea puede compensar, los mecanismos de control de la resorción ósea han recibido gran atención. El control de la resorción ósea, clave en la prevención de la osteoporosis, implica la interacción entre OB y OC, incluyendo el reclutamiento, diferenciación y fusión de células precursoras de la médula ósea para formar OC maduros (Fig. 1).

La activación de los OC se encuentra mediada por los OB, y las moléculas que modifican la resorción ósea (Tabla 1) interactúan con receptores de los OB, produciendo y liberando el RANKL (ligando del receptor activador del factor K nuclear) un ligando de la superfamilia del TNF (factores de necrosis tumoral) asociado a la membrana de los OB, mediador paracrino de la activación de OC. Si hay suficiente contacto célula-célula, el RANKL se une al RANK (receptor activador del factor nuclear K), receptor específico localizado en la membrana de los precursores de OC, y esta unión activa una cascada de eventos intracelulares

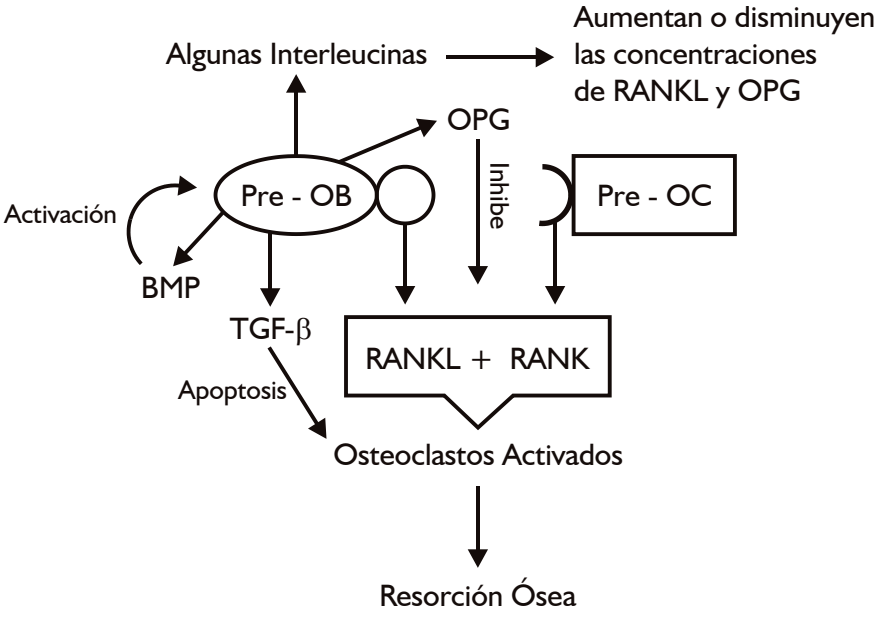


Fig.1. *Sistema RANKL/RANK/OPG.*

Tabla 1. Moléculas que regulan los niveles de RANKL y OPG.

Molécula	RANKL	OPG
Hormonas		
Vitamina D3	Incrementa	Incrementa
Parathormona (PTH)	Incrementa	Disminuye
Estradiol	Sin cambios	Incrementa
Citoquinas		
Factor de necrosis tumoral (TNF-α)	Incrementa	Incrementa
Interleukina 1 (IL-1)	Incrementa	Incrementa
Interleukina 6 (IL-6)	Incrementa	No determinado
Factores de crecimiento		
Factor de crecimiento tumoral (TGF-α)	Disminuye	Incrementa
Proteína morfogenética ósea (BMP-2)	No determinado	Incrementa
Otras moléculas		
Prostaglandina E2 (PGE2)	Incrementa	Disminuye
Glucorticoides (GC)	Incrementa	Disminuye

que estimulan la actividad y diferenciación, y reducen la apoptosis de los OC, los que actúan sobre el hueso libre subyacente iniciando la resorción ósea.[65,66] Los OB producen una proteína soluble, de la superfamilia de los TNF, que inhibe el desarrollo de los OC, la osteoprotegerina (OPG), que actúa en el medio intercelular como receptor señuelo que se une al RANKL e impide su unión al receptor RANK, evitando la transformación de las células precursoras en OC, la activación de los OC maduros e induciendo la apoptosis de los OC.[65,66]

La secuencia de eventos referida, denominada sistema RANK/RANKL/OPG, regula la resorción ósea, de modo que, si predomina el RANKL prevalece una resorción ósea aumentada, y si predomina la OPG la resorción ósea se inhibe de acuerdo con el predominio relativo de OPG.[65,66]

Durante la resorción se producen erosiones en las espículas del hueso esponjoso y aumenta la porosidad del hueso cortical. Cuando el proceso se repite varias veces en el mismo sitio del esqueleto, se pierde la armazón de las espículas y se dificulta la formación ósea acoplada. Además, como la formación requiere más tiempo que la resorción ósea, si el recambio óseo se acelera, se compromete la mineralización del hueso y aumenta su fragilidad.[63]

Diversas moléculas que regulan la resorción ósea actúan sobre este sistema (Tabla 1), si bien agentes antiresortivos como los bifosfonatos (BF) muestran un mecanismo más complejo, pero que involucra, al menos parcialmente, este sistema. Las hormonas y citocinas implicadas en regular la resorción ósea, con excepción de la calcitonina, actúan sobre los receptores de los OB. Los estrógenos muestran efectos directos e indirectos sobre el sistema RANKL-RANK, ya que directamente aumentan los niveles de OPG, e indirectamente suprimen la síntesis de mediadores y aumentan la apoptosis de los OC. Aunque el papel regulador de las citocinas en la resorción ósea es controvertido, se considera que ayudan a que interactúen las células de la médula ósea y de la línea osteoblástica.[65,66]

Regulación de la formación ósea

Otro aspecto relevante en la patogenia de la osteoporosis es la incapacidad del tejido óseo de sintetizar hueso según sus necesidades, lo que requiere de OB activos. Las células del estroma, precursoras de los OB, pueden convertirse en OB o en adipocitos, en dependencia de factores locales y sistémicos, entre ellos, influencias hormonales.

La estimulación de los receptores activadores de peroxisomas (PPAR) puede conducir a que las células se diferencien en adipocitos,[67] lo que afectaría su transformación en OB y la síntesis. Hormonas como el IGF-1 previenen la osteoporosis, al estimular la formación ósea, mientras los corticoides producen el efecto contrario, y los estrógenos muestran una acción controvertida sobre la formación ósea, a diferencia de su papel crucial en la resorción ósea.[68] Las células de la línea osteoblástica segregan además, factores de crecimiento como las proteínas morfogenéticas de hueso (BMP), de la superfamilia TGF, que inducen la diferenciación de las células osteoblásticas y aumentan el número de OB maduros.[69]

Regulación del remodelado óseo

La resorción y la formación ósea se encuentran acopladas, con mecanismos comunes de regulación, en las unidades multinucleadas básicas (UMB) de remodelado óseo, compuestas por OB, OC, ramificaciones capilares y nerviosas, y tejido conectivo. Los OC se adhieren al hueso y producen una excavación que penetra hacia el sitio del hueso que requiere ser reparado, produciendo un túnel en el hueso cortical que posteriormente se rellena, y un excavado en las trabéculas del hueso esponjoso. Tras la apoptosis de los OC, los OB se adhieren y cubren el área excavada y segregan el osteoide que luego se mineraliza.[62,63]

Biomecánica de la osteoporosis

La función de sostén del hueso está determinada por su capacidad para soportar determinada carga sin cambios estructurales que impliquen su fragmentación. La deformación precede a la fractura, por lo que la resistencia de los huesos a la fractura depende de su rigidez (resistencia a la deformación), la que a su vez depende de la calidad mecánica del material y de la arquitectura espacial del hueso.[70]

Los huesos responden a la deformación produciendo inductores bioquímicos de la formación o de la resorción que orientan el modelado, de modo que en los sitios en los que el uso diario comprime más al hueso se forma nuevo material calcificado, y en los sitios menos comprimidos se reabsorbe. Este proceso optimiza la resistencia del hueso ante deformaciones por cargas similares a las históricas y por microfracturas del material óseo, cuya acumulación por encima de un nivel crítico podría superar la capacidad del tejido a repararlas por remodelado, lo que reduce la rigidez y aumenta el riesgo a sufrir fracturas por cargas menores a las habituales.[70]

Dentro de la red mecano sensorial del hueso el osteocito desempeña un papel clave ya que aparentemente actúa como un mecanostato sensible a los cambios de carga esquelética, que se estimula por la deformación cotidiana del tejido por el uso mecánico, y cuya respuesta es inducir un modelado que optimice el diseño del hueso para lograr una rigidez que impida que la deformación cotidiana modifique la estructura al punto de provocar una frecuencia de microfracturas superior a la capacidad del tejido de repararlas por remodelado.[63]

Tratamiento farmacológico de la osteoporosis: antiresortivos y anabólicos.

Los medicamentos osteoporóticos se clasifican en inhibidores de la resorción (antiresortivos), formadores de hueso (anabólicos) y otros. Los antiresortivos incluyen los bifosfonatos (BF), la terapia de reemplazo hormonal (TRH), los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos y la calcitonina. Estos medicamentos previenen la pérdida de masa ósea, y algunos, como los BF y la TRH han reducido el riesgo de fracturas.[51,71-73]

Los BF son los agentes antiresortivos por excelencia, y representan la clase terapéutica fundamental en el tratamiento de la osteoporosis, de los cuales los más utilizados son los BF nitrogenados o aminobifosfonatos. Los BF son análogos sintéticos del pirofosfato, muy biodisponibles en el hueso, pero se absorben pobremente por el tracto GI.[74] Los aminobifosfonatos inhiben la farnesilpirofosfato sintetasa, enzima implicada en la vía sintética del colesterol, reduciendo las concentraciones de farnesil y geranilgeranilpirofosfato, afectando la prenilación de proteínas imprescindibles para el funcionamiento de los OC, lo que propicia la apoptosis de OC (Fig. 2).[72]

Los BF también reducen la apoptosis de OB y osteocitos, prolongando su vida media, efecto que, junto al aumento de la apoptosis de los OC, explica su acción antiresortiva y sus modestos efectos sobre la formación de matriz ósea. Además, inhiben la bomba de protones osteoclástica necesaria para disolver la hidroxiapatita.[75,76]

Los BF reducen el riesgo de fractura (30 a 60 %) y aumentan la DMO (1 a 3 %) tras tratamiento a largo plazo (≥ 36 meses) y sus principales EA son GI (irritación esofágica, diarrea, náuseas, epigastralgia, úlcera, reflujo).[51,52]

La TRH previene la pérdida ósea inducida por el déficit de estrógenos, lo que requiere de tratamiento a largo plazo, pero produce diversas EA, incluyendo como precauciones de su uso el aumento del riesgo de ataques cardíacos, cáncer de mama y tromboembolismo venoso.[73] Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos se indican en pacientes no tratables con BF ó TRH, y presentan EA comunes a la TRH.[51,52]

La calcitonina, péptido producido por la tiroides, inhibe la acción de los OC y disminuye la resorción ósea. Su síntesis y secreción está regulada por la concentración de calcio. Las EA más frecuentes son náuseas, rubores, vómitos y diarrea.[51,52]

Las drogas anabólicas (fluoruros, parathormona) aumentan la masa ósea. Los efectos de la parathormona (PTH) sobre DMO se encuentran demostrados, si bien la frecuencia de respondedores al fluoruro es baja y las EA (náuseas, vómitos, diarrea, artralgia) comunes, limitando su uso.[51,52]

ARTERIAS DURAS Y HUESOS BLANDOS. LA PARADOJA DEL CALCIO

Entre los puntos de convergencia entre aterosclerosis y osteoporosis se encuentra la coincidencia temporal de la desmineralización del tejido óseo, característica de la osteoporosis, y de la calcificación arterial que acompaña a la ateroesclerosis.[77,78]

La calcificación es una característica de las placas ateroscleróticas que lleva a complicaciones como la insuficiencia coronaria y el infarto del miocardio, y por ende, del riesgo a sufrir eventos cardíacos como resultado de la trombosis que se superpone a la ruptura de las placas inestables. La calcificación arterial aumenta con la edad, estando presente en casi todos los ancianos, con mayor frecuencia en diabéticos y en la enfermedad renal terminal.[79]

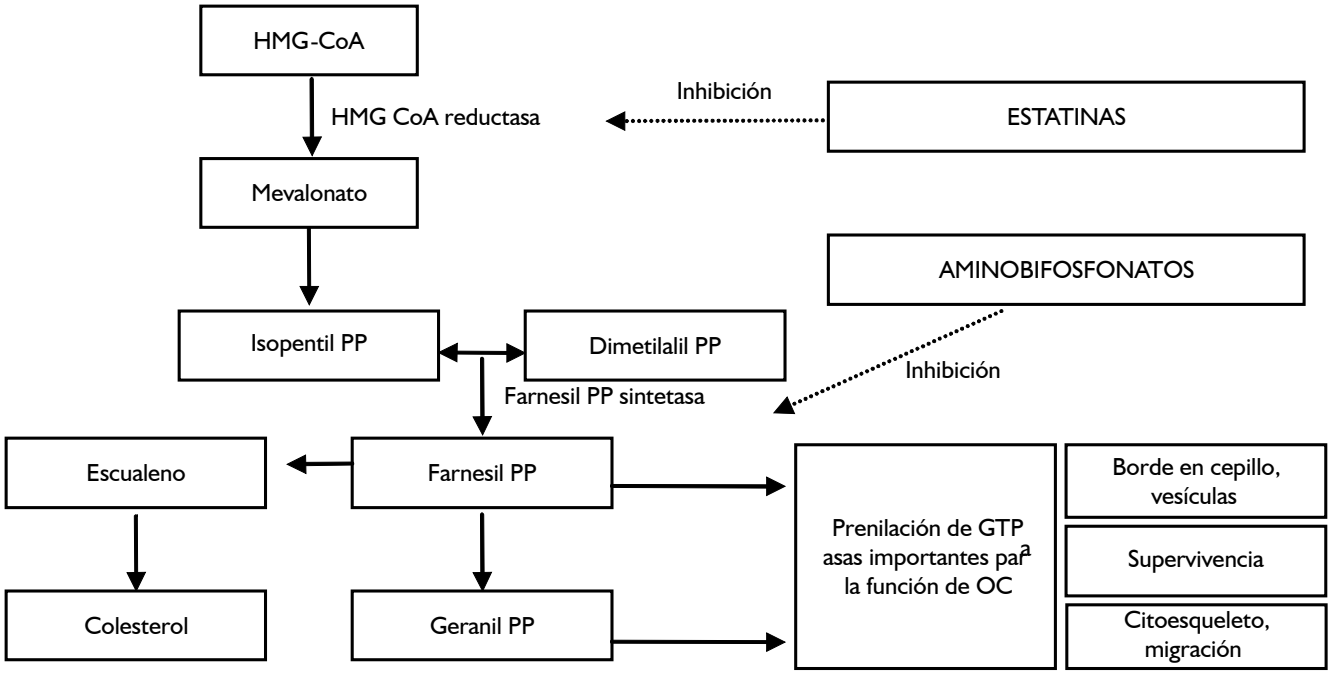


Fig.2. *Estatinas y Bifosfonatos sobre la síntesis de colesterol.*

Sujetos con calcificación vascular pueden presentar pérdida simultánea de mineral óseo, fenómeno conocido como la paradoja del calcio, lo que evidencia que estos procesos no se deben a una simple carencia o exceso de calcio y que otros factores regulan la biomineralización.[80]

Las arterias calcificadas presentan características histológicas comunes al hueso. Una subpoblación de células vasculares calcificadoras pueden diferenciarse en OB y expresar proteínas de matriz ósea (osteocalcina, sialoproteína, osteonectina, colágeno tipo I, fosfatasa alcalina y gen promotor de proteínas morfogenéticas).[81-84]

De la misma forma, cada unidad ósea cilíndrica (osteona) contiene un vaso central revestido con células endoteliales, por fuera de la cual, se localizan las células progenitoras de OB[85] que, al acumularse los lípidos, pueden originar adipocitos en vez de OB activos,[67] lo que impide sintetizar hueso nuevo según las demandas, vinculando los eventos del tejido vascular y óseo.

Lípidos oxidados

La oxidación de la molécula de LDL en LDL-o promueve la aterosclerosis, ya que ejerce efectos citotóxicos sobre el endotelio, con reclutamiento de monocitos e inflamación, y además, al ser captada descontroladamente por los receptores *atrapadores* de los macrófagos propician la formación de células espumosas, primera etapa reconocida de la lesión aterosclerótica.[10-13] La LDL-o no solo promueve la aterogénesis y la mineralización de las células vasculares, sino que inhibe la mineralización de las células óseas y la diferenciación de OB, promoviendo la adipogénesis. Al mismo tiempo, aumenta la resorción ósea mediante el reclutamiento y diferenciación de células monocíticas que dan origen a la asociación células espumosas-macrófagos en la arteria y a los OC en el hueso.[86]

Tales antecedentes sustentan, por tanto, que las sustancias hipolipemiantes y antioxidantes pueden ser útiles en la osteoporosis.[80]

Sistema RANKL-RANK-OPG calcificación arterial y descalcificación ósea

Por otra parte, investigaciones recientes han demostrado que el sistema RANKL-RANK-OPG también se asocia a las calcificaciones arteriales,[87] ya que ratones deficientes de OPG desarrollan tempranamente resorción excesiva, osteoporosis severa y extensa calcificación arterial, lo que se contrarresta administrando OPG transgénica desde la gestación hasta la adultez.[78] El tratamiento con dosis elevadas de warfarina, compuesto que inhibe la carboxilación de la proteína de matriz Gla (MGP), produjo extensa calcificación arterial en ratas jóvenes en período de crecimiento, pero no en ratas adultas, indicando que el estado del metabolismo óseo es clave en la susceptibilidad a la calcificación arterial por warfarina.[88] Por tanto, se postuló que dada la relación entre calcificación arterial y la resorción ósea, las sustancias que inhiben la resorción ósea debían reducir la calcificación arterial, lo que se confirmó al administrar dosis antiresortivas de BF que inhibieron la calcificación inducida por vitamina D.[89]

Déficit de estrógenos, aterosclerosis y osteoporosis

El déficit de estrógenos es un proceso clave en el desarrollo de la ateroesclerosis y de la osteoporosis primaria. Por una parte, induce HC, disfunción endotelial y promueve la AP, aumentando así el riesgo coronario, y por otra, propicia la diferenciación adipogénica que aumenta a expensas de la diferenciación osteogénica, y la médula ósea presenta pocos OB y muchos adipocitos.[66]

En la osteoporosis post-menopáusica, el déficit de estrógenos aumenta la frecuencia de activación de las UMB, acelera el recambio óseo y desequilibra el remodelado, fundamentalmente reduciendo la apoptosis de OC y aumentando el número de OC reclutados, lo que prolonga la fase de resorción e impide que los OB rellenen adecuadamente los espacios generados.[66] Así, el déficit de estrógenos que acompaña a la postmenopausia aumenta marcadamente la resorción ósea, el desarrollo de osteoporosis y de calcificación arterial, y sustenta la tendencia actual de investigar las relaciones entre ECV y osteoporosis y los efectos de agentes terapéuticos como las estatinas sobre el sistema cardiovascular y el esqueleto, para contribuir a prevenir o tratar estas patologías.[5-7]

Sustancias que actúan sobre ambos blancos

Estatinas, drogas hipolipemiantes en el tratamiento de la osteoporosis

Las estatinas, medicamentos de primera línea en la reducción de las LDL-C y del riesgo coronario,[19-22] también presentan, como se ha referido, efectos pleiotrópicos vasculares y extra-vasculares. En tal sentido, de acuerdo con los nexos entre ECV y osteoporosis, y de los efectos de las estatinas sobre la vía del mevalonato al colesterol, en los últimos años se han investigado los efectos sobre el esqueleto, refiriéndose que su consumo puede reducir el riesgo de osteoporosis, aunque los datos al respecto aún son controvertidos.[90,91]

Los efectos de las estatinas y los BF nitrogenados sobre el hueso muestran analogías y diferencias, ya que aunque ambos inhiben la vía del mevalonato al colesterol, lo hacen en etapas diferentes. Las estatinas inhiben competitivamente la HMGCoA reductasa, enzima reguladora de la vía y la formación de mevalonato; por lo cual, el suministro de mevalonato cancela sus efectos en el hueso. En cambio, los BF bloquean la formación de farnesilpirofosfato y geranilgeranilpirofosfato (Fig. 2),[92] inhibiendo la prenilación de glutamil transpeptidasas (GTPasas) pequeñas (Ras, Rho, Rac y Rab). La prenilación ancla un grupo prenilo a la proteína para que esta se una a la membrana del OC, paso necesario para que dicha célula forme el borde rugoso por el que se une a la matriz mineralizada y libere enzimas proteolíticas y ácido que disuelven el hueso subyacente.[93]

Además, las estatinas también aumentan la formación ósea, por aumento de la síntesis de BMP-2, que estimula la proliferación, diferenciación y maduración de los OB, y por ende, la formación de hueso, efecto no compartido por todas las estatinas, tal y como ocurre en el caso de la pravastatina.[94,95]

A primera vista, el hecho de que las estatinas presenten efectos antiresortivos y presumiblemente anabólicos hace pensar que sus efectos sobre el hueso sean superiores a los de los BF. Sin embargo, ocurre lo contrario, ya que la eficacia de los BF sobre la pérdida ósea es muy reproducible,[71,72] y mientras que los efectos de las estatinas sobre diversos marcadores, tales como los marcadores bioquímicos del recambio ósea, sobre la DMO y sobre la frecuencia de fracturas son contradictorios.[91,92] Ha sido planteado que esta variabilidad se relaciona con la pobre biodisponibilidad ósea de las estatinas, ya que al ser desarrolladas para la reducción del colesterol, son eminentemente hepatoslectivas.[74]

Por otra parte, de acuerdo a sus efectos sobre esta vía, los BF pueden reducir las concentraciones de CT y LDL-C, si bien, tales efectos no se manifiestan de modo reproducible, ya que algunos aminofosfonatos las han reducido, mientras otros no las han modificado, variabilidad relacionada con el hecho de que la enzima que los BF inhiben no es la marcadora del paso de la vía del mevalonato al colesterol.[96,97]

Efectos de las estatinas sobre marcadores de la función ósea

Estudios *in vitro* han mostrado que bajas concentraciones de simvastatina promovieron la diferenciación y mineralización de los OB, mostrando un efecto anabólico en hueso, pero los efectos *in vivo* han sido contradictorios. Así, si bien dosis elevadas de simvastatina aumentan la formación y resorción ósea, bajas dosis reducen la formación, aumentan la resorción y disminuyen la DMO.[93]

Los efectos de las estatinas sobre los marcadores de remodelado óseo también son controvertidos. Así, la simvastatina (20 mg/d) durante 4 semanas aumentó las concentraciones de osteocalcina, sin afectar otros marcadores bioquímicos de recambio óseo,[97] mientras otro estudio mostró que la simvastatina (40 y 80 mg/d), no la atorvastatina (20 y 40 mg/d), administrada durante 12 semanas a pacientes con HC, redujo modestamente la fosfatasa alcalina hueso específica.[98]

La fluvastatina (40 mg/d) administrada durante 12 semanas a mujeres posmenopáusicas con HC y osteoporosis no modificó los marcadores de remodelado (osteocalcina, fosfatasa alcalina total y C-telopéptido del CTX sérico y urinario),[99] mientras que otro estudio encontró que tras 1 mes de terapia, la pravastatina y la fluvastatina aumentaron la osteocalcina, efecto que desapareció ulteriormente.[100]

Varios estudios epidemiológicos demostraron que las estatinas reducían el riesgo de fracturas,[101-103] pero otros aportaron resultados negativos.[104,105] Un estudio con resultados positivos analizó los datos de 91 611 pacientes (28 340 tratados con hipolipemiantes, 13 271 dislipidémicos sin tratamiento y 50 000 sin dislipidemia), de los cuales 3 940 sufrieron fracturas. Tras ajustar los datos según el índice de masa corporal, tabaquismo y el uso de corticoides o estrógenos, se obtuvo que las estatinas, consumidas por corto plazo (1 a 4 prescripciones) redujeron la frecuencia de fracturas en un 45 %. La rapidez y magnitud del efecto motivó cuestionar el estudio, indicando que otras variables influyeron en los resultados.[102] Otros estudios con resultados positivos demuestran que las estatinas aumentan o tienden a aumentar los valores de DMO respecto a las no tratadas.[105,106] Sin embargo, otras evidencias revelan que el uso de estatinas no reduce la tasa de fracturas respecto a los controles.[107]

El único análisis prospectivo que evaluó el efecto de una estatina sobre el riesgo de fracturas derivó de un estudio de prevención coronaria en el cual las fracturas se registraron como EA, e incluyó 9 014 pacientes con EC que recibieron, de modo aleatorio y a doble ciegas, pravastatina 40 mg/d o placebo durante 6 años. El reporte mostró que el total de fracturas y las que requirieron hospitalización fueron similares en ambos grupos, concluyendo que las estatinas no reducían el riesgo de fractura, resultado en el que pudo influir que la población incluida no era clásicamente osteoporótica (solo un 17 % mujeres) y el número de fracturas fue bajo.[104]

En resumen, los efectos de las estatinas sobre hueso son contradictorios, y los resultados *in vitro* no son extrapolables a lo que ocurre *in vivo*. Algunos autores describen que solo las estatinas lipofílicas y con mayor acceso a tejidos extra-hepáticos ejercen efectos favorables sobre el hueso, y que su eficacia variable se debe a su errática biodiponibilidad ósea. Por tanto, aún se requieren estudios prospectivos aleatorizados y diseñados para demostrar si el efecto protector óseo de las estatinas es clínicamente relevante.[74]

Efectos de los antioxidantes

Ha sido considerado que los antioxidantes, por su capacidad en prevenir los efectos de los radicales libres y de inhibir la PL de la LDL podrían reducir el riesgo coronario,[39] pero el estudio de prevención en 20 536 pacientes tratados durante años con varios antioxidantes no mostró reducción del riesgo de ningún evento versus el placebo.[32]

Por otra parte, los lípidos oxidados promueven la osteoporosis,[80] y algunos antioxidantes la previenen, como la ipriflavona, que inhibe la resorción ósea,[51] y la vitamina E que estimula la formación ósea en pollos alimentados con una dieta rica en grasas.[108] No obstante, aún no hay evidencias claras de un efecto antiosteoporótico de relevancia clínica asociado al uso de sustancias antioxidantes.

CONCLUSIONES

Las evidencias sugieren vínculos relevantes entre las ECV y la osteoporosis que, más allá de una coincidencia epidemiológica, involucran procesos celulares y moleculares comunes, cuya dilucidación y la búsqueda de agentes efectivos sobre ambos procesos sustenta una línea de investigación actual en la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles.

BIBLIOGRAFIA

1. Murray C.J.L. and López A.D. Alternate projections of mortality and disability bay cause. 1990-2020. Global Burden disease Study. **Lancet**, **349**, 1498, 1997.
2. Brown M.S. and Goldstein J.L. Heart attacks: Gone with the century. **Science**, **272**, 629, 1996.
3. MINSAP. Anuario Estadístico de Cuba, 2004.
4. Watts N. Osteoporosis: Prevention, detection and treatment. **J. Med. Association**, **9**, 224, 1997.
5. Burnett J.R. and Vasikaran S.D. Cardiovascular disease and osteoporosis: Is there a link between lipids and bone? **Ann. Clin. Biochem.**, **39**, 203, 2002.
6. McFarlane S.I., Muniyappa R., Shin J.J. Osteoporosis and cardiovascular disease: Brittle bones and boned arteries. Is there a link? **Endocrine**, **23**, 1, 2004.
7. Working Group Bethesda, Maryland. New evidence connecting cardiovascular disease and osteoporosis. NIAMS- NHLBI, Working Group September 14-15, 1999.
8. Koeni W. Atherosclerosis involves more than just lipids-II: New inflammation data. The Complexity of Atherosclerosis: Beyond Lipid Lowering. A Satellite Symposium at the 71st European Atherosclerosis Society Congress, Athens, Greece, 12-15, 1999.
9. Fuster V., Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanism leading to myocardial infarction: Insights from studiesof vascular bilogy. **Circulation**, **90**, 2126, 1994.
10. Haller H. Endothelial function. **Drugs**, **53 (Suppl. 1)**, 1, 1997.
11. Luscher T.F. Barton M. Biology of the endothelium. **Clin. Cardiol.**, **20 (Suppl. II)**, II-3, 1997.
12. Shah P.K. Plaque disruption and coronary thrombosis: new insights into pathogenesis and prevention. **Clin. Cardiol., 20 (Suppl. II)**, II-38, 1997.
13. Cooke J.P. Therapeutic interventions in endothelial dysfunction: endothelium as a target organ. **Clin. Cardiol.**, **20 (Suppl. II)**, II-45, 1997.
14. Reddy G., Nair R.N., Sheehan H.M., Hodgson J.M. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis. J**. Am. Col. Cardiol.**, **23**, 833, 1994.

15. Mann D.J. Dzau V.J. Molecular approaches for the treatment of atherosclerosis. **Cardiol. Clin .**, **20**, 633, 2002.
16. Anderson K.M., Wilson PWF., Odell P.M. *et al*. An update coronary risk profile. A statement for health professionals. **Circulation**, **83**, 356, 1991.
17. Gotto A.M., Assman G., Carmena R. *et al*. The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. Blood Lipids and Coronary Heart Disease. Second Edition International Lipid Information Bureau (ILIB), New York, 2000.
18. Basa A.L.P., Garber A.J. Cardiovascular disease and diabetes: modifying risk factors other than glucose control **The Ochsner J.**, **3**, 132, 2001.
19. Pyorala K., de Backer G.D., Graham I. *et al*. Prevention of the coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. **Atherosclerosis**, **50**, 121, 1994.
20. Wood D. European and American recommendations for coronary heart disease prevention. **Eur. Heart J., 19 (Supplement A)**, A12, 1998.
21. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, 285, 2001.
22. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnssen K. *et al*. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). **Eur. Heart J., 24**, 1601, 2003.
23. Homma Y. Predictors of atherosclerosis. **J. Atheroscler. Thromb.**, **11**, 265, 2004.
24. Fredrickson D.S., Levy R.I. Familial hyperlipoproteinemias. The Metabolic Basis of Inherited Disease, Stanbury, Wyngaarden and Fredrickson (Eds), McGraw-Hill, New York, 545-614, 1972.
24. Fredrickson D.S., Levy R.I. Familial hyperlipoproteinemias. The Metabolic Basis of Inherited Disease, Stanbury, Wyngaarden and Fredrickson (Eds), McGraw-Hill, New York, 545-614, 1972.
25. Smith D.G., Leslie S.J., Szucs T.D. *et al*. Cost of treating to a modified European Atherosclerosis Society LDL-target. Comparison of atorvastatin with fluvastatin, pravastatin and simvastatin. **Clin. Drug Invest.**,**17**, 185, 1999.
26. Muls E., De Backer G., De Backer D. *et al*. LIPI –WATCH, a Belgian/ Luxembourg Survey on Achievement of European Atherosclerosis Society Lipid Goals. **Clin. Drug Invest.**, **19**, 219, 2000.
27. Farnier M., Davignon J. Current and future treatment of hyperlipidemia: the role of statins. **Am. J. Cardiol.**, **82**, 3J, 1998.
28. Bottorff M., Hansen P. Long-term safety of hepatic hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. **Arch. Intern. Med.**, **150**, 2273, 2000.
29. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). **Lancet**, **344**, 1383, 1994.
30. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moyé L.A. *et al*. for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. **N. Engl. J. Med. 335**, 1001, 1996.
31. The Long-Term Intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) Study group: Prevention of cardiovascular events and deaths with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. **New. Engl. J. Med.**, **339**, 1349, 1998.
32. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. **Lancet**, **360**, 7, 2002.
33. Sheperd J, Cobbe SM, Cristopher G, al for the West Scotland Coronary Prevention Study group (WOSCOP). Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. **N. Engl. J. Med.**, **33**, 1301, 1995.
34. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. **JAMA**, **279**, 1615, 1998.
35. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. *et al* on behalf of the PROSPER Study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled study. **Lancet**, **360**, 1623, 2002.
36. Mc Farlane S.I., Muniyappa R., Francisco R. *et al*. Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. J. Clin. **Endocrinol. Metab.**, **87**, 1451, 2002.
37. Treasure C.B., Klein J.L., Weintraub W.S. *et al*. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. **New Engl. J. Med.**, **332**, 481, 1995.
38. Negre-Aminou P., Van Vliet A.K., Van Erck M., Van Thiel G.C.F., Van Leeuwen R.E.W. and Cohen L.H. Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG CoA reductase inhibitors: comparison with other human cell types. **Biochim. Biophys. Acta**, **1345**, 259, 1997.
39. Hussein O, Schlezinger S, Rosenblat M, *et al*. Reduced susceptibility of low-density lipoprotein (LDL) to lipid peroxidation after fluvastatin therapy is associated with the hypocholesterolemic effect of the drug and its binding to the LDL. **Atherosclerosis**, **128**, 11, 1997.
40. Robert S., Rosenson M.D., Christine C. Antiatherothrombotic Properties of Statins. Implications for Cardiovascular Event Reduction. **JAMA**, **279**,1643, 1998.
41. Garrett R., Mundy G.R. The role of statins as potencial targets of bone formation. **Arthritis Res.**, **4**, 237, 2002.
42. Sumi S., Beauchamp R.D., Townasend C.M. *et al*. Lovastatin inhibits pancreatic cancer growth regardless of RAS mutation. **Pancreas**, **9**, 657, 1994.
43. Shepherd J. Mechanism of action of fibrates. **Postgraduate Medicine**, **69 (Suppl. 1)**, S31, 1993.
44. Branchi A., Rovellini A., Sommariva D. *et al*. Effect of three fibrate derivatives and of two HMG-CoA reductase inhibitors on plasma fibrinogen levels in patients with primary hypercholesterolemia. **Thromb. & Haemost.**, **70**, 241, 1993.
45. Shepherd J. Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidaemia: an appraisal of their efficacy and safety. **Eur. Heart J.**, **16**, 5, 1995.
46. Bhatnagar D. Lipid lowering drugs in the management of hyperlipidaemia. **Pharmacol. Ther.**, **79**, 205, 1996.
47. Manhas A, Farmer J.A. Hypolipidemic therapy and cholesterol absorption. **Curr. Atheroscl. Rep.**, **6**, 89, 2004.
48. Más R. Policosanol. **Drugs of the Future**, **25**, 569, 2000.
49. Noa M., Mendoza S., Más R., Mendoza N. Effect of policosanol on carbon tetrachloride acute liver damage in SD rats. **Drugs R & D**, **4**, 29, 2003.
50. Noa M., Mas R., Mendoza S. *et al*. Policosanol prevents bone loss in ovariectomized rats. **Int. J. Pharmacol. Clin. Res.**, **30**, 117, 2004.
51. Kanis J.A., Delmas P., Burckhardt P., *et al*. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. **Osteoporosis Int.**, **7**, 390, 1997.
52. Delmas P. Treatment of postmenopausal osteoporosis. **Lancet**, **359**, 2018, 2002.
53. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts and prospects. **J. Clin. Invest.**, **115**, 3318, 2005.
54. National Institute of Health Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. **JAMA**, **285**, 785, 2001.
55. Maried E.N. Bones and skeletal tissue. In Benjamin/Cummings Publishing Company Inc. Human anatomy and physiology. Third Edition. **Redwood City, California**, **155**, 1995.
56. Parfitt A.M. Age-related structural changes in trabecular and cortical bone: cellular mechanisms and biochemical consequences. **Calcif. Tissue Int., 36 (Suppl. 1)**, S128, 1994.
57. World Health Organization: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group (Technical report series 843) Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1994.
58. Fitzpatrick L.A. Secondary causes of osteoporosis. **Mayo Clin. Proc.**, **77**, 453, 2002.

59. Braga A. Hannon R,., Eastell R. Monitoring Alendronate Therapy for Osteoporosis. **J.B.M.R.**, **14**, 602, 1999.
60. Worsfold M., Powell D.E., Jones T.J., Davie M.W. Assessment of urinary bone markers for monitoring treatment of osteoporosis. **Clin. Chem.**, **50**, 2263, 2004.
61. Kitatani K., Nakatsuka K., Naka H. *et al*. Clinical usefulness of measurements of urinary deoxypyridinoline (DPD) in patients with postmenopausal osteoporosis receiving intermittent cyclical etidronate: advantage of free form of DPD over total DPD in predicting treatment efficacy. **J. Bone Miner. Metab.**, **21**, 217, 2003.
62. Manolagas S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanism and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. **Endocr. Rev.**, **21**, 115, 2000.
63. Lafita J. Physiology and bone physiopathology. **An. Sist. Sanit. Navar., 26 (Suppl. 3)**, **7**, 2003.
64. Mora S., Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. **Endocrinol. Metab. Clin. Nutr. Am.**, **32**, 39, 2003.
65. Theill L.S., Boyle W., Penninger J. RANK-L and RANK: T cells, bone loss and mammalian evolution. **Ann. Rev. Immunol., 20**, **795**, 2002.
66. Riggs B.L., Sundeep K., Melton J . Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. **Endocrinol Rev.**, **23**, 279, 2002.
67. Tontonoz P., Hu E., Spiegelman B.M. Stimulation of adipogenesis in fibroblast by PPARγ, a lipid activated transcription factor. **Cell**, **79**, 1147, 1994.
68. Cummings S.R., Nevitt M.C., Browner W.S. *et al*. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic fractures research group. **N. Engl. J. Med.**, **332**, 767, 1995.
69. Canalis E., Economides A.N., Gazzerro E. Bone morphogenetics proteins, their antagonists, and the skeleton. **Endocr. Rev.**, **24**, 218, 2003.
70. Frost H.M. A 2003 Update of bone physiology and Wolff law for clinicians. **Ang. Orthop.**, **74**, 3, 2004.
71. Francis R. Biphosphonates in the treatment of osteoporosis in 1997: a review. **Curr. Ther. Res.**, **58**, 656, 1997.
72. Luckman S.P., Hughes D.E., Coxon F.P. *et al*. Nitrogen-containing biphosphonates inhibit mevalonate pathway and prevent post-transcriptional prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. **J.B.M.R.**, **13**, 581, 1998.
73. Tormey S.M., Malone C.M., McDermott E.W. *et al*. Current status of combined hormone replacement therapy in clinical practice. **Clin. Breast Cancer, 6 (Suppl. 2)**, S51, 2006.
74. Watts N. Bisphosphonates, Statins, Osteoporosis, and Atherosclerosis. **South. Med. J.**, **95**, 578, 2002.
75. Liberman U.A., Weiss S.R., Broll J. *et al*. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. **Am. J. Med.**, **333**, 1437, 1995.
76. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. *et al*. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. **Lancet**, **348**, 1535, 1996.
77. Hak A.E., Pols H.A., van Hemert A.M. *et al*. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population- based longitudinal study. Arterioscler. **Thromb. Vasc. Biol.**, **20**, 1926, 2000.
78. Bucay N., Sarosi I., Dunstan C.R., *et al*. Osteoprotegerin deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. **Genes Dev.**, **12**, 1260, 1998.
79. Abedin M., Tintut Y., Demer L.L. Vascular calcification. Mechanism and clinical ramifications. Arterioscler. **Thromb. Vasc. Biol.**, **24**, 1161, 2004.
80. Parhami F., Morrow A., Balucan J., Tintut Y. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, **17**, 680, 1997.
81. Boström K., Watson K.E., Horn S. *et al*. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. **J. Clin. Invest.**, **91**,1800, 1993.
82. Giachelli C.M., Bae N., Almeida M. *et al*. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. **J. Clin. Invest.**, **92**, 1686, 1993.
83. Shanahan C.M., Cary N.R., Metcalfe J.C., Weissberg P.L. High expression of genes for calcification-regulation proteins in human atherosclerotic plaques. **J. Clin. Invest.**, **93**, 2393, 1994.
84. Doherty T.M., Asotra K., Fitzpatrick L.A. *et al*. Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. **P.N.A.S.**, **100**, 11201, 2003.
85. Compston J.E. Sex steroids and bone. **Physiol. Rev.**, **81**, 419, 2001.
86. Mody N., Parhami F., Sarafian T.A., Demer L.L. Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells. **Free Radic. Biol. Med.**, **31**, 509, 2001.
87. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. **Circulation Res.**, **95**, 1046, 2004.
88. Price P.A., Faus S.A., Williamson M. Warfarin-induced artery calcification is accelerated by growth and vitamin D. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 20, 317, 2000.
89. Price P.A. Faus S.A., Williamson M.K.. Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption. **Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.**, **21**, 817, 2001.
90. Demer L.L. Boning Up (or Down) on Statins. **Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.**, **21**, 1565, 2001.
91. Bauer D.C. HMG CoA reductase inhibitors and the skeleton: a comprehensive review. **Osteopor. Int.**, **14**, 273, 2003.
92. van Beek E.R., Pieterman E., Cohen L. *et al*. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit isopentenyl pyrophosphate isomerase-farnesyl pyrophosphate synthase activity with relative potencies corresponding to their antiresorptive potencies *in vitro* and *in vivo*. **Biochem. Biophys.Res. Commun.**, **255**, 491, 1999.
93. Maritz F.J., Conradie M.M., Hulley P.A. *et al*. Effects of statins on bone mineral density and bone. Histomorphometry in rodents. **Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.**, **21**, 1565, 2001.
94. Sugiyama M., Kodama T., Konishi K. *et al*. Compactin and simvastatin, but not pravastatin, induce BMP2 in human osteosarcoma cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, **271**, 688, 2001.
95. Jackson B., Gee A.N., Guyon-Gellin Y. *et al*. Hypocholesterolaemic and antiatherosclerotic effects of tetra-iso-propyl 2-(3, 5 -di- tert- butyl- 4-hydroxyphenyl) ethyl- 1, 1- diphosphonate (SR-9223i). **Arzneimittelforschung**, **50**, 380, 2000.
96. Ylitalo R. Bisphosphonates and atherosclerosis. **Gen. Pharmacol.**, **35**, 287, 2000.
97. Chan M.H., Mak T.W., Chiu R.W., *et al*. Simvastatin increases serum osteocalcin concentration in patients treated for hypercholesterolemia. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **86**, 4556, 2001.
98. Stein E.A., Farnier M., Waldstreicher J., Mercuri M. Simvastatin/Atorvastatin Study Group. Effects of statins on biomarkers of bone metabolism: a randomized trial. **Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.**, **11**, 84, 2001.
99. Bjarnason N.H., Riis B.J., Christiansen C. The effect of fluvastatin on parameters of bone remodelling. **Osteopor. Int.**, **12**, 380, 2001.
100. Watanabe S., Fukumoto S., Takeuchi Y. Effects of 1- year treatment with fluvastatin or pravastatin on bone. **Am. J. Med.**, **110**, 584, 2001.
101. Meier C.R., Schlienger R.G., Kraenzlin M.E. *et al*. HMG CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. **JAMA**, **283**, 3205, 2000.
102. Wang P.S., Solomon D.H., Mogun H., Avorn J. HMG CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. **JAMA**, **283**, 3211, 2000.
103. Chan K.A., Andrade S.E., Boles M. *et al*. Inhibitors of HMG CoA reductase and risk of fractures among older women. **Lancet**, **355**, 2185, 2000.
104. Reid I.R., Hague W., Emberson J. *et al*. Effects of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of a randomised controlled trial. **Lancet**, **357**, 509, 2001.
105. LaCroix A.Z., Cauley J.A., Jackson R. Does statin use reduce risk of fractures in postmenopausal women? **J. Bone Miner. Res.**, **15**, S155, 2000.

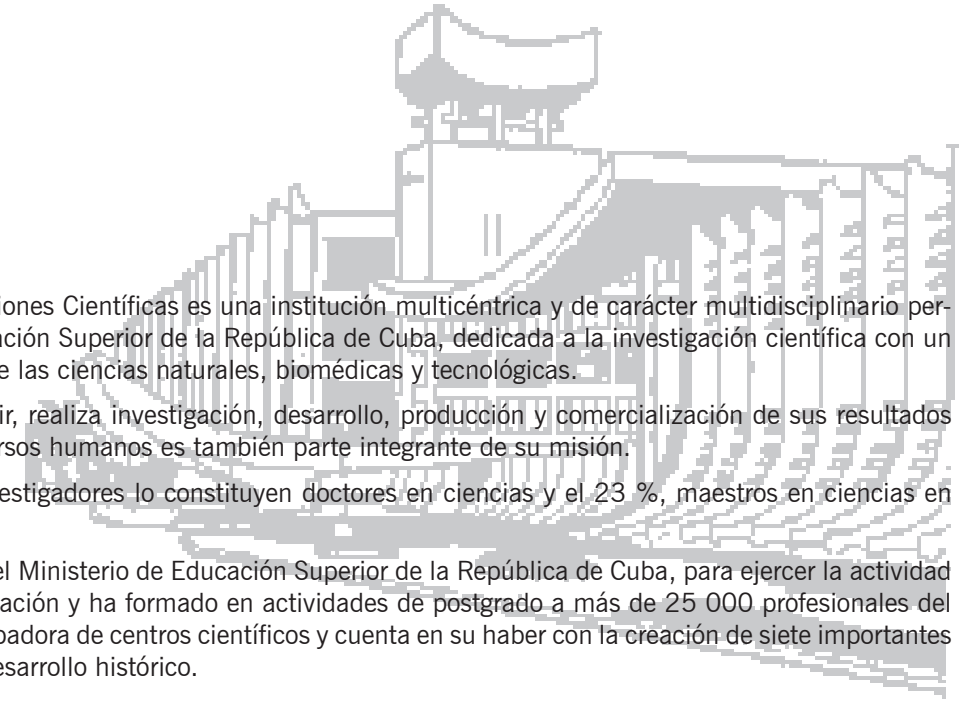
106. Edwards C.J., Hart D.J., Spector T.D. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. **Lancet**, **355**, 2218, 2000.

107. Van Staa T.P., Wegman S., de Vries F. *et al*. Use of statins and risk of fracture **JAMA**, **285** , 1850-1855,2001.

108. Xu H., Watkins B., Seifert M. Vitamin E stimulates trabecular bone formation and alters epiphyseal cartilage morphometry. **Calc. Tissue Int.**, **57**, 551, 1987.

OFERTAS DOCENTES

Centro Nacional de Investigaciones Científicas
MINISTERIO DE EDUCACIÓN SUPERIOR



El Centro Nacional de Investigaciones Científicas es una institución multicéntrica y de carácter multidisciplinario perteneciente al Ministerio de Educación Superior de la República de Cuba, dedicada a la investigación científica con un elevado desarrollo en las áreas de las ciencias naturales, biomédicas y tecnológicas.

Trabaja a ciclo completo, es decir, realiza investigación, desarrollo, producción y comercialización de sus resultados científicos. La formación de recursos humanos es también parte integrante de su misión.

El 53,7 % de su claustro de investigadores lo constituyen doctores en ciencias y el 23 %, maestros en ciencias en diferentes especialidades.

Está debidamente facultado por el Ministerio de Educación Superior de la República de Cuba, para ejercer la actividad de pregrado, postgrado y capacitación y ha formado en actividades de postgrado a más de 25 000 profesionales del país. Ha sido una verdadera incubadora de centros científicos y cuenta en su haber con la creación de siete importantes instituciones en el curso de su desarrollo histórico.

Temas frecuentes de trabajo en las modalidades de los diferentes cursos que oferta:

- Tecnologías para la fabricación de equipos médicos de última generación.
- Tecnología láser en cirugía.
- Equipos médicos para el diagnóstico de enfermedades.
- Equipos médicos para el diagnóstico microbiológico.
- Aspectos generales sobre la ozonoterapia. Equipos médicos para ozonoterapia.
- Equipos para el tratamiento de agua y aguas residuales de las instalaciones hospitalarias y farmacéuticas.
- Gestión ambiental.
- Control de la calidad en laboratorios de ensayo.
- Bioética: un puente sobre educación y diversidad.
- Condiciones generales acerca de la metodología en la investigación científica.
- La Didáctica y sus componentes: herramienta para la formación de investigadores.

Para mayor información:

Departamento de Docencia, Dirección de Capital Humano.
CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS
Teléfono (53) 7 208 2553. Correo electrónico: *dpto.postgrado@cnic.edu.cu*
Avenida 25 No.15202 esquina a Calle 158, Playa, Apartados Postales 6412 y 6414, Código Postal 11600, Ciudad de La Habana, Cuba.