

ОБЗОРЫ

ОСТЕОПОРОЗ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*С.Г. Аникин, Л.И. Беневоленская
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Организм человека представляет собой единую биологическую систему, характеризующуюся сложным многоуровневым взаимодействием различных регулирующих подсистем и их компонентов. С позиций современной медицины представляется крайне важным выявление определенных связей между различными заболеваниями, общих патогенетических механизмов с целью выработки комплексного и индивидуального подхода к лечению и профилактике заболеваний. Особое значение имеет изучение наиболее распространенных и социально значимых заболеваний. Наряду с кардиоваскулярной патологией, которая является ведущей причиной смерти в индустриально развитых странах [3], среди ревматических заболеваний выделяется остеопороз (ОП), социальная значимость которого определяется его последствиями - нетравматическими переломами позвоночника и трубчатых костей, обуславливающими значительный подъем заболеваемости, инвалидности и смертности среди лиц пожилого возраста [1]. В группу кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ) обычно включают ишемическую болезнь сердца (ИБС), инсульт и поражение периферических артерий [3], поэтому в большинстве работ, направленных на изучение возможного взаимного влияния и общих патогенетических механизмов КВЗ и ОП, авторы исследовали именно эти нозологии. В некоторых работах встречается термин "кардиоваскулярные события", под которыми обычно понимают возникновение таких серьезных проявлений КВЗ, как инфаркт миокарда, инсульт, внезапная смерть, нарушение ритма; в этом смысле данный термин будет использоваться и в нашем обзоре. Наиболее заметным явлением, отражающим возможные взаимосвязи между КВЗ и ОП, является кальцинирование сосудистой стенки, возникающее при различных патологических и физиологических состояниях: старении организма, атеросклерозе, диабете, хронической почечной недостаточности и др.

Согласно рекомендациям ВОЗ, диагноз ОП ус-

танавливается на основании денситометрического исследования, позволяющего оценить как выраженность потери костной ткани, так и динамику процесса. Денситометрия - удобный и безопасный метод, что явилось причиной его широкого использования во многих клинических и эпидемиологических исследованиях. Следует также подчеркнуть, что возникновение "нетравматического" перелома на фоне ОП свидетельствует о тяжелом течении заболевания. В ряде работ была проведена оценка связи между показателями минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и КВЗ. Так, L.B. Tanke и соавт. [54], обследовав 2576 женщин в постменопаузальном периоде, выявили, что у лиц с показателями МПКТ в области проксимального отдела бедра ниже 2,5 SD, свидетельствующими о наличии ОП, отмечалось 2-х кратное нарастание риска кардиоваскулярных событий (95% CI, 1,2-3,6; $p < 0,01$) по сравнению с женщинами с остеопенией. При наличии хотя бы одного компрессионного перелома позвонка риск увеличивался в 3 раза (95% CI, 1,8-5,1; $p < 0,001$) по сравнению с сопоставимой группой лиц без переломов. Однако имеются и другие работы, где были получены противоречивые результаты. Так, E.J. Samelson и соавт. [47], используя метакарпальный кортикальный индекс, выявили тенденцию к обратной связи между уровнем потери кортикальной костной ткани и риском ИБС у женщин. В то же время данные для мужчин оказались статистически незначимыми.

Имеется также целый ряд работ, включая исследования на животных, оценивающих связь МПКТ и инсульта. На моделях крыс, склонных к спонтанному развитию инсульта и артериальной гипертензии, было показано, что животные имели более низкие показатели МПКТ по сравнению с группой контроля [44,65]. Эти экспериментальные данные были подтверждены и в ряде клинических и эпидемиологических исследований. Так, L. Jørgensen и соавт. [34], обследуя пациентов в остром периоде инсульта, что исключало влияние гиподинамии, выявили сниженные показатели МПКТ шейки бедра среди женщин на 8% по сравнению с группой контроля, причем риск развития инсульта увеличивался

на 1,9 при снижении МПКТ на 1 SD. Однако среди мужчин подобных связей не было выявлено. W.S. Browner и соавт. [12], проведя обследование 4024 женщин в возрасте 65 лет и старше, выявили связь между МПКТ в области пяточной кости и риском развития инсульта. Было отмечено, что сниженная МПКТ в области пяточной кости ассоциировалась с повышенным риском инсульта, причем каждое снижение МПКТ на 1 SD повышало риск инсульта на 1,31 (1,03–1,65). Низкие показатели МПКТ ассоциировались и с нарушением когнитивных функций. Так, в исследовании K. Yaffe и соавт. [63] снижение МПКТ бедра на 1 SD или пятки ассоциировалось с 32% (95% CI, 19–47%) и 33% (95% CI, 20–48%) соответственно большим риском нарушений когнитивных функций, причем переломы позвонков в анамнезе также выступали в качестве фактора риска снижения когнитивных функций (OR = 1,29; 95% CI, 1,03–1,60). Однако подобные данные были получены не во всех работах. Так, M.E. Mussolino и соавт. [43] в крупном национальном исследовании не обнаружили ассоциации между показателями МПКТ и риском развития инсульта.

Согласно результатам некоторых исследований, показатели МПКТ в определенной степени могут выступать в качестве предиктора неблагоприятного исхода ряда заболеваний, в том числе и КВЗ. Известно, что переломы проксимального отдела бедренной кости представляют собой наиболее тяжелый исход ОП, и высокие показатели летальности, особенно в ранний период после перелома, не вызывают вопросов. Однако причина повышения показателей летальности на фоне переломов других локализаций до конца не ясна. Некоторые авторы отмечают повышенную летальность после переломов позвонков [24,31,45]. По мнению С. Соорег и соавт. [15], на показатели летальности после переломов позвонков в большей степени влияют сопутствующие заболевания, в том числе и КВЗ. K.E. Ensrud соавт., проведя анализ показателей смертности среди 6459 женщин с ОП в возрасте 55–81 лет, проживающих в домах престарелых, выявили показатели риска смерти на уровне 1,49 (95% CI, 1,05–2,21) [19]. В других исследованиях повышение риска общей смертности после переломов позвонков показано не было [29,30]. С точки зрения возможных ассоциаций ОП и КВЗ, более важным представляется выявление связи между остеопоротическими переломами и риском смерти, связанной непосредственно с КВЗ. К сожалению, в большинстве работ проводилась оценка общих показателей смертности. Имеются лишь единичные исследования, где причины смерти анализировались бы более детально. D.M. Kado и соавт. [35], исследовав 6046 женщин в возрасте 65 лет и старше, показали, что каждое снижение МПКТ в проксимальном отделе бедра на 1 SD ассоциировалось с повышением уровня общей смертности и особенно со смертностью от

коронарной болезни сердца. Относительный риск составил 1,3 на 1 SD (95% CI, 1,0–1,8). Причем более быстрая потеря кости ассоциировалась с более высокими показателями смертности. В исследовании P.von der Recke [60] показано, что наличие переломов позвонков в поздней менопаузе повышало риск смерти от КВЗ в 2 раза (RR = 2,0; 95% CI 1,4–3,3; $p = 0,004$). R. Hasseriuss и соавт. выявили повышение смертности от КВЗ только среди мужчин с ОП [24]. M.E. Mussolino и соавт. [43], наблюдая когорту 3501 лиц в возрасте 45–74 лет, также отметили достоверное повышение риска смерти, связанной с КВЗ, среди мужчин и только тенденцию к нему среди женщин. В крупном проспективном исследовании, выполненном на контингенте 9704 женщин в возрасте 65 лет и старше, W.S. Browner и соавт. [13] выявили, что уменьшение МПКТ в области предплечья ассоциировалось с повышением смертности от инсульта (RR=1,74; 95% CI 1,12–2,70). Причем эта ассоциация не зависела от наличия в анамнезе инсульта, диабета и артериальной гипертензии, применения эстрогенов, тиазидовых диуретиков и курения. Однако подобные результаты отмечали не все авторы. Неожиданные данные получили P.D. Varosy и соавт. [57]. При анализе влияния переломов у 2763 женщин в постменопаузальном периоде на риск КВЗ событий было обнаружено, что женщины с переломами имели более низкий риск по сравнению с лицами без переломов (OR = 0,75; 95% CI 0,57 – 0,98; $p = 0,04$).

Ассоциация между ОП и КВЗ может быть обусловлена множеством причин. Выявленная в некоторых работах корреляция между МПКТ и изменением сосудистого русла является еще одним доводом в пользу существования возможной связи КВЗ и ОП. Большинство исследований по данному вопросу было проведено в последние пять лет. Как правило, в них входили женщины старших возрастных групп. Изменения сосудов оценивались в четырех основных областях: аорте, сонных, коронарных артериях и артериях нижних конечностей.

Аорта. Оценка степени кальцинирования аорты в исследованиях производилась хотя и недостаточно точным, но довольно простым рентгенологическим методом, что, вероятно, и объясняет преобладание работ, направленных на изучение именно этой локализации кальциноза. Для оценки кальцинирования стенки брюшного отдела аорты, как правило, использовались рентгенограммы поясничного отдела позвоночника. Было отмечено, что у женщин с выраженным кальцинированием аорты определялись достоверно сниженные показатели МПКТ в проксимальном отделе бедра [7]. Показана выраженная обратная корреляция между кальцинированием аорты и показателями МПКТ и прямая — с числом переломов. Так, обследовав 2348 женщин в постменопаузальном периоде, E. Schulz и соавт. [50] выявили строгую корреляцию между

кальцификацией аорты и показателями МПКТ, числом переломов. При этом у женщин с наиболее выраженным процессом кальцинации аорты ежегодная потеря МПКТ была в 4 раза выше по сравнению с женщинами с незначительным нарастанием изменений в аорте. В свою очередь, выраженное снижение МПКТ в области проксимального отдела бедра (но не позвонков или предплечья) у женщин может косвенно свидетельствовать о выраженном атеросклерозе [53]. Отдельно следует отметить исследования D.P. Kiel и соавт. [36], использовавших когорту Framingham Heart Study (364 женщин и 190 мужчин), и E. Nak и соавт. [23], в которых проводилась оценка изменений показателей на протяжении определенного временного периода: в первом случае – ретроспективно, на протяжении 25 лет и во втором – проспективно, на протяжении 9 лет. Была показана значимая корреляция между уменьшением кортикального индекса и степенью нарастания линейных депозитов кальция в аорте среди женщин. Значимые различия сохранялись и после стандартизации по возрасту, возрасту начала менопаузы, индексу массы тела, артериальному давлению, курению, наличию сахарного диабета, использованию гормональной заместительной терапии, тиазида и петлевых диуретиков. Y.Z. Vagge и соавт. [5], проводя проспективное семилетнее исследование 2662 женщин в возрасте 65 (± 7 лет), также выявили независимую связь ОП и выраженного кальцинирования аорты. Однако следует отметить, что некоторыми авторами были получены и отрицательные результаты. Так, K. Aoyagi и соавт. при обследовании 524 японок, проживающих в США, не обнаружили значимой связи между МПКТ в области предплечья и пятки (по Z-критерию) и кальцинированием аорты [4]. M.T. Vogt и соавт. [59], проводя одномоментное исследование среди 2051 женщин в возрасте 65 лет и старше, также не нашли ассоциации между МПКТ бедра, позвоночника, пятки и наличием бляшек в аорте. Среди мужчин подобные корреляционные связи тоже были установлены не во всех исследованиях [18], включая лиц с выраженной потерей кортикальной кости [36].

Кроме того, в литературе имеются единичные сообщения, свидетельствующие о корреляции между МПКТ и аневризмой аорты. Считается, что некоторые факторы риска являются общими для развития аневризмы брюшного отдела аорты, атеросклероза и ОП: курение, низкий уровень липопротеидов высокой плотности, высокий уровень липопротеидов низкой плотности, гипертензия [46]. Однако L. Jorgensen и соавт. [33], проводя популяционное исследование 2586 мужчин и 2806 женщин, не нашли значимой связи между МПКТ дистального отдела предплечья и распространенностью случаев аневризмы брюшного отдела аорты.

Коронарные артерии. В некоторых исследовани-

ях была выявлена связь между низкими показателями МПКТ в различных отделах скелета и кальцинированием коронарных сосудов [8,39]. По мнению некоторых авторов, значительное снижение МПКТ проксимального отдела бедренной кости у женщин может косвенно указывать не только на повышенный риск перелома, но и на высокий риск ИБС [53]. Так, P.A. Marcovitz и соотр. [39] отметили достаточно высокий риск поражения коронарных сосудов при ОП – 5,6 (2,6–12,0, $p < 0,0001$). В отличие от приведенных исследований, E.J. Samelson и соавт. [47], используя результаты Framingham Study (1236 женщин и 823 мужчин), получили неожиданные данные среди женщин: чем меньше был кортикальный индекс, т.е. более выраженная потеря кости, тем меньше – частота КВЗ. При этом риск составил 0,73 (0,53–1,00 $p=0,03$). У мужчин подобной ассоциации выявлено не было. B. Sinnott и соавт. [51], обследуя 313 женщин и 167 мужчин, установили, что если в анализе учитывается возраст, то ОП и атеросклероз оказываются независимыми заболеваниями.

Кальцификация аортального и митрального клапанов. N. Sigihara и соавт. [52], исследовав лиц старших возрастных групп, отметили, что у женщин кальцификация митрального клапана была связана с выраженной потерей кости в постменопаузальном периоде, в то время как на кальцинирование аортального клапана в большей степени оказывали влияние другие факторы: артериальное давление и стрессовая нагрузка. При этом частота поражений аортального и митрального клапанов не зависела от показателей кальциевого обмена (сывороточный кальций, фосфор, паратиреоидный гормон, кальцитонин, остеокальцин). Повышенный риск кальцинирования митрального клапанов при ОП был отмечен и в исследовании V. Davutoglu и соавт. [16]. Проведя многофакторный анализ в группе 340 женщин в возрасте 56 (± 10 лет), авторы обнаружили связь между кальцинированием митрального клапана и показателями МПКТ: OR=2,66 (95% CI 1,85–3,83). В отечественной литературе в работе Н.Ю. Карповой и др. [2] была показана связь между низкими значениями МПКТ и кальцинозом клапана аорты.

Сонные артерии. Корреляция между атеросклерозом в сонных артериях и низкими показателями МПКТ ($r=0,549$; $p<0,02$) была выявлена в некоторых исследованиях [41,61]. L. Jorgensen и соавт. [32], проводя одномоментное популяционное обследование 2543 мужчин и 2726 женщин, выявили значимую корреляцию между снижением МПКТ и наличием бляшек с высокой эхопозитивностью при ультразвуковом исследовании сосудов. Причем при снижении уровня эхопозитивности, что свидетельствовало о низком содержании в них кальция, степень корреляции также уменьшалась, вплоть до полного отсутствия. Высокие показатели МПКТ

коррелировали с низким риском развития бляшек ($OR=0,51$; $0,31-0,83$). А. Saverino и соавт. [48] обследовали 245 пациентов, поступивших в госпиталь с диагнозом острого инсульта. Проведя многофакторный анализ, авторы установили, что ОП, помимо возраста больных, коррелировал с риском возникновения гиперэхогенных бляшек ($OR=6,58$; $95\% CI=1,57-27,54$; $p=0,01$), особенно в группе женщин ($OR=18,15$; $95\% CI=1,80-182,83$; $p=0,01$). При этом определялась обратная корреляция между процентом "внутрибляшечной гиперэхогенности" и МПКТ ($r=-0,411$, $p=0,016$). В популяционном исследовании 471 женщины С.М. Kammerer и соавт. [37] также отметили корреляцию МПКТ с изменением сосудистой стенки. Причем в данной работе на степень этой корреляции определенное влияние оказывал возраст пациентов. Так, наибольшая корреляция отмечалась в старших возрастных группах, в то время как для лиц молодого возраста были получены иные данные: низкие значения толщины комплекса интима/медиа прямо коррелировали с низкими значениями МПКТ.

Периферические артерии. Хотя некоторые авторы отмечают, что у лиц с перемежающейся хромотой часто выявляются выраженный ОП и атеросклероз [58], однако коэффициенты корреляции между ними и уровень риска по данным других исследований — довольно низкие. В крупном одномоментном исследовании М. Van der Klift и соавт. [56], в котором приняли участие 3053 женщины и 2215 мужчин, риск поражения периферических сосудов нижних конечностей выявлен только в группе женщин со сниженными показателями МПКТ в шейке бедра ($OR=1,35$; $1,02-1,79$), у мужчин влияние ОП на состояние периферических сосудов было незначимым. Другие исследования подтвердили довольно низкую корреляцию между ними. В работе S.Y. Wong и соавт. [62] корреляция между МПКТ бедра и индексом плечо/лодыжка, как показателем состояния сосудистой стенки периферических артерий, составила 0,03. S. Yamada и соавт. [64] установили, что коэффициент корреляции между МПКТ в поясничном отделе позвоночника, пяточной области и индексом интима/медиа в бедренной артерии составил 0,191 и 0,199 соответственно. R.A. Mangiafico и соавт. [70], обследовав амбулаторно 345 мужчин и 360 женщин из дома престарелых, выявили, что заболевания периферических артерий наблюдались значимо чаще у лиц с ОП. Поражения периферических артерий, в свою очередь, вероятно, могут оказывать влияние на показатели МПКТ. Однако в исследовании М. Laroche и соавт. [38] приводятся довольно низкие показатели взаимного влияния. Так, на стороне поражения сосудов нижних конечностей значения МПКТ в бедренной кости и лодыжке были ниже на 3,7% и 3% соответственно, чем в здоровой конечности.

Анализируя эпидемиологические, клинические

данные и исследования *in vitro*, можно отметить и другие параллели между ОП и атеросклерозом. Так, обращает на себя внимание множество общих факторов риска. Среди них можно выделить такие наиболее значимые, как менопауза, возраст, курение, избыточное потребление алкоголя, дислипидемия, воспаление, гипергомоцистеинемия, сахарный диабет и ряд других эндокринных нарушений.

Интересны данные гистологических и гистохимических исследований. Оказалось, что некоторые ключевые белки костного обмена могут принимать участие в патогенезе атеросклероза. Такие белки костной ткани, как остеокальцин, костные морфогенные белки, сиалопротеин, остеонектин, остеопонтин и др., могут выявляться в компонентах сосудистого матрикса, а при развитии атеросклеротических бляшек концентрация некоторых из них может существенно нарастать [11,21,28,26,14,6,49,17]. В самих тканях атеросклеротических бляшек и кальцинированных клапанов сердца при гистологическом исследовании могут выявляться признаки оссификации или развития хрящевой ткани [20,27,40].

Получены данные о том, что бисфосфонаты, традиционно применяющиеся при лечении ОП, могут оказывать тормозящее действие на развитие атерогенеза, а статины, в свою очередь, — влиять на ОП. Так, в некоторых исследованиях *in vitro*, *in vivo* и на животных было показано, что статины обладают протективным влиянием на костную ткань, снижая уровень обмена и повышая минеральную плотность [22]. Однако результаты клинических исследований остаются противоречивыми. В литературе найдено два метаанализа влияния статинов на ОП. В более раннем D.C. Bauer и соавт. [9] использовали данные четырех больших проспективных исследований (Study of Osteoporotic Fractures, Fracture Intervention Trial, Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, Rotterdam Study). Оценивались также данные обсервационных (8) и клинических (2) исследований. Согласно полученным результатам, была определена тенденция к меньшему числу переломов в группе лиц, принимавших статины. В метаанализе С. Hatzigeorgiou и соавт. [25] была проведена оценка 31 работы, включая 7 рандомизированных контролируемых исследований. В целом было отмечено протективное влияние статинов только на МПКТ и риск перелома в области проксимального отдела бедренной кости: риск перелома составил $OR\ 0,60$ ($95\% CI\ 0,45-0,78$), а повышение МПКТ ($Z\ score$) — $0,12$ ($95\% CI\ 0,05-0,19$). Действие статинов на переломы и МПКТ позвонков было незначимым. При анализе результатов, полученных только среди женщин, также определялось влияние статинов только на область проксимального отдела бедра: снижение риска переломов составило $OR\ 0,75$ ($95\% CI\ 0,60-0,95$) и повышение МПКТ ($Z\ score$) $0,11$ ($95\% CI\ 0,04-0,18$). Статины оказывали

весьма незначительное влияние на маркеры костного обмена. Отмечалось снижение уровня щелочной фосфатазы, повышение N-терминальных телопептидов коллагена I типа, связанных поперечными сшивками, а влияния на остеокальцин и C-терминальные телопептиды коллагена I типа обнаружено не было. Следует отметить, что значимое влияние статинов на риск перелома бедра обнаруживалось только в исследованиях, проведенных по методу случай-контроль, но не в 9 проспективных, и 2-х рандомизированных клинических испытаниях.

В экспериментальных работах было выявлено, что этидронат, памидронат, клодронат препятствуют развитию атеросклероза [66,67,68,69]. Считается, что бисфосфонаты подавляют кальцинирование артерий, накопление липидов, снижают уровень ЛПНП и образование пенистых клеток, могут ингибировать различные ферменты, принимающие участие в синтезе холестерина [10]. В литературе не встретилось ни одного метаанализа влияния бисфосфонатов на развитие атеросклероза. Найдено лишь одно рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование (474 женщины в возрасте 55-80 лет). Согласно полученным авторами данным, применение эффективных доз ибандроната на протяжении 3-х лет не влияло на процесс прогрессирования кальцинирования аорты [55].

Данные преимущественно экспериментальных исследований открывают весьма интересные подходы и новые возможности в лечении таких распространенных заболеваний, как ОП и КВЗ. К сожалению, пока имеется очень мало работ, посвященных этому важному вопросу. Поэтому необходимы

дальнейшие исследования с высоким уровнем доказательности.

В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о характере и механизмах связи между ОП и КВЗ. С одной стороны, наличие корреляционных связей может быть обусловлено общими патогенетическими механизмами на геномном уровне, которые могут иметь как системный, так и локальный характер. С другой стороны, нельзя исключить влияние возраста пациентов, который может оказаться основным, определяющим фактором, связывающим ОП и атеросклероз. Инволюционные изменения в системах организма происходят с разной скоростью в зависимости от генотипических особенностей, но при этом сохраняется определенная взаимозависимость между изменениями в различных органах и тканях. Следует также подчеркнуть неоднозначность и противоречивость литературных данных. Так, в целом ряде работ получены довольно низкие показатели степени риска и корреляции между рассматриваемыми состояниями или полное отсутствие таковых. Разноречивые результаты исследований объясняются, вероятно, различиями в методических подходах при решении поставленных задач, разнородностью материала, что затрудняет оценку полученных данных.

Таким образом, в настоящее время вопрос связи ОП и КВЗ остается открытым, и для решения этой сложной и важной проблемы необходимы дальнейшие комплексные программы с использованием клинических, инструментальных, биохимических, гистологических и молекулярно-генетических методов исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М., БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003.
2. Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Шостак Н.А. и др. Кальциноз аортального клапана у лиц пожилого возраста: клинко-инструментальные сопоставления с показателями костного обмена. Вест. Росс. Гос. Мед. Универс., 2005, 8, 47, 54-59.
3. Оганов Р.Г. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Качество жизни. М., Медицина, 2003, 2-5.
4. Aoyagi K., Ross P.D., Orloff J. et al. Low bone density is not associated with aortic calcification. Calcif. Tissue Int., 2001, 69, 1, 20-24.
5. Bagger Y.Z., Tanko L.B., Alexandersen P. et al. 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.
6. Baldini V., Mastropasqua M., Francucci C.M., D'Erasmus E. Cardiovascular disease and osteoporosis. J. Endocrinol. Invest., 2005, 28, 69-72.
7. Banks L.M., Lees B., MacSweeney J.E., Stevenson J.C. Effect of degenerative spinal and aortic calcification on bone and mineral density measurements in post-menopausal women: links between osteoporosis and cardiovascular disease. Eur. J. Clin. Invest., 1994, 24, 12, 813-817.
8. Barengolts E.I., Berman M., Kukreja S.C. et al. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. Calcif. Tissue Int., 1998, 62, 3, 209-213.
9. Bauer D.C., Mundy G.R., Jamal S.A. et al. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. Arch. Intern. Med., 2004, 164, 2, 146-152.
10. Bevilacqua M., Dominguez L.J., Rosini S., Barbagallo M. Bisphosphonates and atherosclerosis: why? Lupus, 2005, 14, 9, 773-779.
11. Bostrom K., Watson K.E., Horn S. et al. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. J. Clin. Invest., 1993, 91, 1800-1809.
12. Browner W.S., Pressman A.R., Nevitt M.C. et al. Association between low bone density and stroke in

- elderly women. The study of osteoporotic fractures. *Stroke*, 1993, 24, 7, 940-946.
13. Browner W.S., Seeley D.G., Vogt T.M., Cummings S.R. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet*, 1991, 338, 8763, 355-358.
 14. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ. Res.*, 2004, 95, 11, 1046-1057.
 15. Cooper C., Atkinson E.J., Jacobsen S.J. et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am. J. Epidemiol.*, 1993, 137, 9, 1001-1005.
 16. Davutoglu V., Yilmaz M., Soyuncu S. et al. Mitral annular calcification is associated with osteoporosis in women. *Am. Heart J.*, 2004, 147, 6, 1113-1116.
 17. Dhore C.R., Cleutjens J.P., Lutgens E. et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001, 21, 1998-2003.
 18. Drinka P.J., Bauwens S.F., DeSmet A.A. Lack correlation between aortic calcification and bone density. *Wis. Med. J.*, 1992, 91, 6, 299-301.
 19. Ensrud K.E., Thompson D.E., Cauley J.A. et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2000, 48, 3, 241-249.
 20. Feldman T., Glagov S., Carroll J.D. Restenosis following successful balloon valvuloplasty: bone formation in aortic valve leaflets. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.*, 1993, 29, 1-7.
 21. 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.*, 1993, 92, 1686-1696.
 22. Gonyeau M.J. Statins and osteoporosis: a clinical review. *Pharmacotherapy*, 2005, 25, 2, 228-243.
 23. 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.*, 2000, 20, 8, 1926-1931.
 24. Hasserijs R., Karlsson M.K., Jonsson B. et al. Long-term morbidity and mortality after a clinically diagnosed vertebral fracture in the elderly—a 12- and 22-year follow-up of 257 patients. *Calcif. Tissue Int.*, 2005, 76, 4, 235-242.
 25. Hatzigeorgiou C., Jackson J.L. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int.*, 2005, 16, 8, 990-998.
 26. Hirota S., Imakita M., Kohri K. et al. Expression of osteopontin messenger RNA by macrophages in atherosclerotic plaques. A possible association with calcification. *Am. J. Pathol.*, 1993, 143, 1003-1008.
 27. Hunt J.L., Fairman R., Mitchell M.E. et al. Bone formation in carotid plaques: a clinicopathological study. *Stroke*, 2002, 33, 1214-1219.
 28. Ikeda T., Shirasawa T., Esaki Y. et al. Osteopontin mRNA is expressed by smooth muscle-derived foam cells in human atherosclerotic lesions of the aorta. *J. Clin. Invest.*, 1993, 92, 2814-2820.
 29. Ismail A.A., O'Neill T.W., Cooper C. et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos. Int.*, 2001, 8, 291-297.
 30. Jalava T., Sarna S., Pylkkanen L. et al. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J. Bone Miner. Res.*, 2003, 18, 7, 1254-1260.
 31. Johnell O., Kanis J.A., Oden A. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos. Int.*, 2004, 15, 1, 38-42.
 32. Jorgensen L., Joakimsen O., Berntsen R. et al. Low bone mineral density is related to echogenic carotid artery plaques: a population-based study. *Am. J. Epidemiol.*, 2004, 160, 6, 549-556.
 33. Jorgensen L., Singh K., Berntsen G.K., Jacobsen B.K. A population-based study of the prevalence of abdominal aortic aneurysms in relation to bone mineral density: the Tromso study. *Am. J. Epidemiol.*, 2004, 159, 10, 945-949.
 34. Jorgensen L., Engstad T., Bjarne K., Jacobsen B.K. Bone mineral density in acute stroke patients. Low bone mineral density may predict first stroke in women. *Stroke*, 2001, 32, 2956-2957.
 35. Kado M. D., Browner W.S., Blackwell T. et al. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J. Bone Miner. Res.*, 2000, 15, 1974-1980.
 36. Kiel D.P., Kaupilla L.I., Cupples L.A. et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif. Tissue Int.*, 2001, 68, 5, 271-276.
 37. Kammerer C.M., Dualan A.A., Samollow P.B. et al. Bone mineral density, carotid artery intimal medial thickness, and the vitamin D receptor BsmI polymorphism in Mexican American women. *Calcif. Tissue Int.*, 2004, 75, 4, 292-298.
 38. Laroche M., Moulinier L., Leger P. et al. Bone mineral decrease in the leg with unilateral chronic occlusive arterial disease. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2003, 21, 1, 103-106.
 39. Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A. et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 2005, 96, 8, 1059-1063.
 40. Mohler E.R. 3rd, Gannon F., Reynolds C. et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*, 2001, 103, 1522-1528.
 41. Montalcini T., Emanuele V., Ceravolo R. et al. Relation of low bone mineral density and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Am. J. Cardiol.*, 2004, 94, 2, 266-269.

42. Mussolino M.E., Madans J.H., Gillum R.F. Bone mineral density and mortality in women and men: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Ann. Epidemiol.*, 2003, 13, 10, 692- 697.
43. Mussolino M.E., Madans J.H., Gillum R.F. Bone mineral density and stroke. *Stroke*, 2003, 34, 20- 22.
44. Naito S., Ito M., Sekine I. et al. Femoral head necrosis and osteopenia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSPs). *Bone*, 1993, 14, 745- 753.
45. Naves M., Diaz-Lopez J.B., Gomez C. et al. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos. Int.*, 2003, 14, 6, 520- 524.
46. Patel M.I., Hardman D.T., Fisher C.M. et al. Current views on the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *J. Am. Coll. Surg.*, 1995, 181, 371- 382.
47. Samelson E.J., Kiel D.P., Broe K.E. et al. Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.*, 2004, 159, 6, 589-595.
48. Saverino A., Del Sette M., Conti M. et al. Hyperechoic plaque: an ultrasound marker for osteoporosis in acute stroke patients with carotid disease. *Eur. Neurol.*, 2006, 55, 1, 31- 36.
49. Shanahan C.M., Cary N.R., Metcalfe J.C., Weissberg P.L. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J. Clin. Invest.*, 1994, 93, 2393- 2402.
50. Schulz E., Arfai K., Liu X. et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 9, 4246- 4253.
51. Sinnott B., Syed I., Sevrakov A., Barengolts E. Coronary calcification and osteoporosis in men and postmenopausal women are independent processes associated with aging. *Calcif. Tissue Int.*, 2006, 78, 4, 195- 202.
52. Sugihara N., Matsuzaki M. The influence of severe bone loss on mitral annular calcification in postmenopausal osteoporosis of elderly Japanese women. *Jpn. Circ. J.*, 1993, 57, 1, 14- 26.
53. Tanko L.B., Bagger Y.Z., Christiansen C. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women. *Calcif. Tissue Int.*, 2003, 73, 1, 15-20.
54. Tanko L.B., Christiansen C., Cox D.A. et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.*, 2005, 20, 11, 1912- 1920.
55. Tanko L.B., Qin G., Alexandersen P. et al. Effective doses of ibandronate do not influence the 3- year progression of aortic calcification in elderly osteoporotic women. *Osteoporos. Int.*, 2005, 16, 2, 184-190.
56. Van der Klift M., Pols H.A., Hak A.E. et al. Bone mineral density and the risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam Study. *Calcif. Tissue Int.*, 2002, 70, 6, 443- 449.
57. Varosy P.D., Shlipak M.G., Vittinghoff E. et al. Fracture and the risk of coronary events in women with heart disease. *Am. J. Med.*, 2003, 115, 3, 196-202.
58. Vattikuti R., Towler D.A., Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2004, 286, 5, 686-696.
59. Vogt M.T., San Valentin R., Forrest K.Y. et al. Bone mineral density and aortic calcification: the Study of Osteoporotic Fractures. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1997, 45, 2, 140- 145.
60. von der Recke P., Hansen M.A., Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am. J. Med.*, 1999, 106, 3, 273- 278.
61. Uyama O., Yoshimoto Y., Yamamoto Y., Kawai A. Bone changes and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Stroke*, 1997, 28, 9, 1730-1732.
62. Wong S.Y., Kwok T., Woo J. et al. Bone mineral density and the risk of peripheral arterial disease in men and women: results from Mr. and Ms Os, Hong Kong. *Osteoporos. Int.*, 2005, 16, 12, 1933- 1998.
63. Yaffe K., Browner W., Cauley J. et al. Association between bone mineral density and cognitive decline in older women. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1999, 47, 10, 1176- 1182.
64. Yamada S., Inaba M., Goto H. et al. Significance of intima-media thickness in femoral artery in the determination of calcaneus osteo-sono index but not of lumbar spine bone mass in healthy Japanese people. *Osteoporos. Int.*, 2004, Epub ahead of print.
65. Yamori Y., Fukuda S., Tsuchikura S. et al. Stroke-prone SHR (SHRSP) as a model for osteoporosis. *Clin. Exp. Hypertens. A.*, 1991, 13, 755-762.
66. Ylitalo R. Bisphosphonates and atherosclerosis. *Gen. Pharmacol.*, 2000, 35, 6, 287- 296.
67. Ylitalo R., Kalliovalkama J., Wu X. et al. Accumulation of bisphosphonates in human artery and their effects on human and rat arterial function in vitro. *Pharmacol. Toxicol.*, 1998, 83, 3, 125- 131.
68. Ylitalo R., Oksala O., Yla-Herttuala S., Ylitalo P. Effects of clodronate (dichloromethylene bisphosphonate) on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. *J. Lab. Clin. Med.*, 1994, 123, 5, 769-776.
69. Zhu B.Q., Sun Y.P., Sievers R.E. et al. Effects of etidronate and lovastatin on the regression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Cardiology*, 1994, 85, 6, 370-377.
70. Mangiafico R.A., 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.