Ожирение и метаболизм. 2016;13(4):8-14
DOI: 10.14341/OMET201648-14

Взаимосвязь патогенеза атеросклероза и остеопороза

Вербовой А.Ф.*, Митрошина Е.В., Пашенцева А.В.

ФГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

В настоящее время в структуре заболеваемости людей старшего возраста ведущее место занимают сердечно-сосудистые заболевания. Они являются основной причиной смерти населения развитых стран. Значимость остеопороза в настоящее время также объясняется высокой и постоянно растущей распространенностью этого заболевания. Остеопоротические переломы ассоциируются со снижением качества жизни больных, ведут к инвалидизации, требуют значительных затрат со стороны здравоохранения. Данная патология занимает четвертое место в структуре смертности вслед за сердечно-сосудистыми заболеваниями, онкопатологией, сахарным диабетом.

Результаты многочисленных исследований указывают на то, что эти два заболевания связаны не только с возрастом возникновения, но имеют и общие патогенетические механизмы. Получены данные, свидетельствующие о том, что остеопороз, кальцификация аорты и клапанов сердца и атеросклеротическое поражение сосудов – взаимосвязанные патологические процессы. Сосудистая и костная ткань имеют ряд общих морфологических свойств, а кальцификат сосудов состоит из тех же компонентов, что и костная ткань.

С позиций современной медицины представляется крайне важным выявление определенных взаимосвязей между этими заболеваниями и их общих патогенетических механизмов для выработки комплексного и индивидуального подхода к диагностике, лечению и профилактике.

Ключевые слова: остеопороз, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, остеопротегерин, витамин Д3.

Association between pathogenesis of atherosclerosis and osteoporosis

Verbovoy A.F.*, Mitroshina E.V., Pashentseva A.V.
Samara State Medical University, Samara, Russia

Currently, the leading place in the structure of morbidity in older people takes the cardiovascular disease. It is also the leading cause of death in developed countries. The significance of osteoporosis is now also due to the high and growing prevalence of this pathology. Osteoporotic fractures are associated with a reduction in the quality of life in patients, lead to disability, require a significant investment. This pathology is ranked fourth in the structure of mortality after cardiovascular disease, oncopathology, and diabetes.

Numerous studies indicate that these two diseases are associated not only with the occurrence of age, but have common pathogenetic mechanisms. The data obtained suggest that osteoporosis, calcification of the aorta and heart valves and atherosclerotic vascular disease – related pathological processes. Vascular and bone have some common morphological properties, vascular calcification and consists of the same components as the bone tissue. From the standpoint of modern medicine it is extremely important to identify specific relationships between diseases and their common pathogenetic mechanisms for development of a comprehensive and individual approach to the diagnosis, treatment and prevention.

Keywords: osteoporosis, atherosclerosis, cardiovascular disease, osteoprotegerin, vitamin D3.

**Автор для переписки/Correspondence author – andreyy.verbovoyy@rambler.ru*
DOI: 10.14341/OMET201648-14

В последние годы многие исследования посвящены изучению взаимосвязи между развитием остеопороза и заболеваниями сердечно-сосудистой системы [1, 2, 3]. Значимость данной проблемы состоит в том, что каждое из указанных состояний в отдельности значительно снижает качество жизни, а их частое сочетание в старшей возрастной группе многократно усиливает данный эффект. Тем более, что данные состояния длительное время протекают бессимптомно, и одним из первых проявлений клинически значимого атеросклероза может являться инфаркт миокарда, а одним из первых проявлений остеопороза – переломы. При этом многими исследователями предполагается наличие общей патофизиологической основы и общих генетических факторов риска [4–7].

С одной стороны, существуют такие общие факторы риска, как возраст, курение, низкий уровень физической активности, злоупотребление алкоголем, дисгормональные состояния (например, менопауза)

DOI: 10.14341/OMET201648-14

и так далее. Снижение физической активности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями будет усиливать потерю костной массы. Существует и механико-реологическая точка зрения, согласно которой атеросклеротическое поражение артерий приводит к нарушению внутрикостной микроциркуляции, затем костного метаболизма, что, в свою очередь, способствует развитию остеопороза. С другой стороны, возможно, указанные состояния связывают и другие, более тонкие механизмы регуляции, что открывает новые общие точки приложения терапии нарушения костного метаболизма и сердечно-сосудистых заболеваний.

Кальцификация сосудистой стенки – не просто пассивный процесс преципитации и отложения фосфатов и кальция, а сложно организованный активный механизм, в значительной степени похожий на систему регуляции минерализации костной ткани [8]. К таким общим факторам регуляции относятся [9]:

- BMP (белок морфогенеза костей);
- RANKL и остеопротегерин;
- щелочная фосфатаза;
- остеопонтин;
- витамин K и матриксный Gla-протеин;
- остеонектин,
- некоторые цитокины (в частности, интерлейкин-1, интерлейкин-6, ФНО-α);
- эстрогены [10];
- паратгормон;
- гомоцистеин.

В частности, BMP, RANK-L, некоторые факторы воспаления обладают стимулирующим влиянием на процесс трансформации гладкомышечных клеток сосудов в остеобластоподобные клетки [9].

В 1979 г. был описан остеопонтин – кислый гликопротеин, который контролирует биоминерализацию путем имитирования кальцификации костной ткани. Этот протеин участвует не только в реконструкции костной ткани, но и в продукции цитокинов регулирования клеточной миграции, адгезии и дифференцировке различных клеток, проявляет про- и противовоспалительные качества.

Установлена ассоциация между содержанием остеопонтина, жесткостью сосудистой стенки и кальцификацией атеромы. В нормальных сосудах этот белок отсутствует, но в больших количествах обнаруживается в кальцифицированных артериях. Выявлена прямая зависимость между содержанием остеопонтина и выраженостью кальцификации атеромы и стабильностью покрышки атеросклеротической бляшки [11].

O. Uz и соавт. (2009) показали, что концентрация остеопонтина плазмы крови коррелировала с уровнем коронарного кальция, измеренного мультиспиральной компьютерной томографией [12].

Данные Minoretti и соавт. (2006) свидетельствуют, что наличие остеопонтина ассоциируется с отложением кальция в однообразных атеросклеротичных бляшках. Авторами установлено, что остеопонтин является индикатором их стабильности [13]. Аналогичные данные приводятся и в работе R. Ohmori с соавт. (2003): уровень остеопонтина ассоциировался с наличием и выраженностью атеросклеротического поражения венечных артерий и тяжестью ИБС [14].

В диссертации А.А. Новицкой (2016) показано, что остеопонтин является маркером прогноза течения стабильной ИБС: у пациентов, подвергнутых коронарному шунтированию, с развившимися в течение трех лет сердечно-сосудистыми событиями перед операцией имеет место более высокий уровень остеопонтина. Также в этой работе установлено, что у мужчин со стабильной ИБС нарушения фосфорно-кальциевого обмена коррелировали со степенью выраженности атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. Автор установила, что у пожилых пациентов со стабильной ИБС имеет место связь степени тяжести коронарного атеросклероза, оцененного по школе Syntax, с уровнем ионизированного кальция и остеопонтина [15].

Неколлагеновый белок костной ткани – остеонектин – также участвует в процессе атеросклероза: он усиленно экспрессируется клетками, присутствующими в стенке сосуда при прогрессировании атеросклероза, а именно при кальцификации атеросклеротической бляшки.

Как показали исследования З.А. Габбасова с соавт. (2006), у больных ИБС со стенозирующим атеросклерозом венечных артерий в периферической крови повышено содержание лимфоцитоподобных стромальных остеонектинположительных клеток-предшественников, экспрессирующих маркер остеогенной дифференцировки – остеонектин. Его содержание у больных ИБС было достоверно выше, чем у здоровых людей и пациентов с интактными венечными артериями [16]. В работе Ю.И. Рагино с соавт. (2010) выявлена повышенная концентрация остеонектина у мужчин со стенозирующим атеросклерозом и кальцинозом венечных артерий [17]. В работе Ю.И. Рагино с соавт. (2014) установлено, что концентрация остеопонтина у мужчин с коронарным атеросклерозом без острого коронарного синдрома была выше в 2,7 раза, а у мужчин с острым инфарктом миокарда – в 3,0 раза по сравнению с мужчинами контрольной группы. Были выявлены достоверные корреляции остеонектина с холестерином ЛПВП (r=0,497), триглицеридами (r=0,424), высокочувствительным С-реактивным белком (r=0,247), ФНО-α (r=0,355), ИЛ-6 (r=0,299), исходным уровнем продуктов перекисного окисления липидов в ЛПНП (r=0,455), резистентностью ЛПНП к окислению (r=0,391), наличием коронарного атеросклероза (r=0,317). Авторы делают вывод, что остеонектин играет важную роль в атерогенезе [18].

Известно, что витамин K является ко-фактором, необходимым для карбоксилирования определенных остатков глутамата в белках с образованием остатков гамма-карбоксиглутамата, то есть для синтеза Gla-протеинов [19]. С одной стороны, витамин K способствует формированию новой костной ткани и снижает частоту переломов в исследованиях in vivo [20]. В то же время Gla-протеин остеокальцин, в норме содержащийся в костной ткани, также был обнаружен и в кальцинированных атеросклеротических бляшках [21]. С другой стороны, еще один Gla-протеин – ма-

Ожирение и метаболизм. 2016;13(4):8-14
DOI: 10.14341/OMET201648-14

триксный белок Gla – является мощным ингибитором кальцификации сосудистой стенки [22]. Повышая содержание матриксного Gla-протеина в сосудистой стенке, витамин K может противостоять индуцирующему влиянию остеокальцина на процесс ее кальцификации.

Одним из предполагаемых звеньев, связывающих патологию сердечно-сосудистой системы и костной ткани, является остеопротегерин.

Остеопротегерин, также известный как TNFRSF11B, OPG, OCIF, остеокластингибирующий фактор, представляет собой гликопротеин, относящийся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли. Он конкурирует с RANK за связывание с RANKL, препятствуя тем самым его действию на клетки, ингибирует активацию остеокластов, а также стимулирует апоптоз остеокластов in vitro. Предполагается, что состояние костной ткани во многом определяется локальным соотношением RANKL/OPG.

Уровни остеопротегерина ассоциированы с кальцификацией коронарных артерий [23], а также с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции [24].

Одно из первых заключений о прогностической ценности уровней остеопротегерина как независимого фактора риска прогрессирования атеросклероза и развития сердечно-сосудистых заболеваний было сделано в проспективном 10-летнем исследовании Bruneck [25]. В ряде исследований аналогичные прогностические значения повышенных концентраций остеопротегерина были обнаружены и у лиц с сахарным диабетом 2 типа [26, 27], и у пациентов на гемодиализе [28].

В ходе проспективного рандомизированного исследования, посвященного наблюдению в течение 341 дня за 4463 пациентами с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, были получены следующие результаты: за время исследования было зарегистрировано 208 летальных исходов, связанных с сердечно-сосудистыми событиями, при этом исходные уровни остеопротегерина являлись серьезным предиктором развития сердечно-сосудистой смерти в течение 30 дней и 1 года наблюдения. Более высокие уровни остеопротегерина были взаимосвязаны как с ишемическими, так и с аритмическими осложнениями [29]. По предположению авторов, остеопротегерин может отражать или влиять на одно или несколько из следующих звеньев: развитие атеросклероза, ишемия миокарда, риск аритмий и степень левожелудочковой дисфункции.

Уровни остеопротегерина отрицательно коррелируют с показателями функции левого желудочка и взаимосвязаны с развитием и прогрессированием сердечной недостаточности [30]. В свою очередь, пациенты, страдающие хронической сердечной недостаточностью, имеют более высокий риск возникновения переломов, связанных с остеопорозом, в особенности переломов бедра [31]. Некоторые исследователи предполагают участие в нейроэндокринной активации, связывающей изменения состояния костной ткани и развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, таких активных веществ, как остеопротегерин, RANKL, NT-pro-BNP и адипонектин [32], интерлейкин-6 и ФНО-α [33], паратгормон и лептин [34].

В исследовании G.O. Andersen и соавт. (2011) было обнаружено, что у пациентов с острым инфарктом миокарда более высокие концентрации остеопротегерина были ассоциированы с более обширным размером инфаркта [35]. По заключению авторов, вероятность развития обширных инфарктов миокарда на фоне высоких уровней остеопротегерина возрастала приблизительно в 7 раз по сравнению с лицами, имеющими уровень остеопротегерина ниже медианы в 1,4 нг/мл.

Возможно, остеопротегерин играет защитную роль, предотвращая развитие атеросклероза и, как следствие, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности, а его уровни повышаются компенсаторно в ответ на прогрессирование атеросклероза. Согласно данной точке зрения, повышенные концентрации остеопротегерина не влияют напрямую на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, а являются отражением тяжести процесса. Косвенно подтверждает данное предположение исследование с назначением деносумаба, который представляет собой человеческое антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κβ (RANKL) и имитирует действие остеопротегерина на RANKL. В крупном исследовании (7868 женщин в постменопаузе) деносумаб был назначен для терапии остеопороза, при этом в ходе терапии в течение 36 месяцев не было выявлено повышения риска кардиоваскулярных заболеваний по сравнению с лицами, получающими плацебо [36].

Также имеет значение и тот факт, что и эндотелиальные клетки, и гладкомышечные клетки сосудов продуцируют и экспрессируют все звенья оси OPG/RANK/RANKL [37]. В исследовании in vitro RANKL вызывал дозозависимое повышение кальцификации в гладкомышечных клетках сосудов, чему противодействовал остеопротегерин [38]. Исследователи предположили, что RANKL, связываясь с RANK, через активацию внутриклеточных механизмов приводит к повышению выработки белка морфогенеза костей 4 (BMP 4) в гладкомышечных клетках сосудов, что, в свою очередь, индуцирует васкулярную кальцификацию. Остеопротегерин же, являясь антагонистом RANKL, может обладать ингибирующим действием на данный процесс.

В последние 20 лет многие исследования посвящены биологическим эффектам витамина Д, которые распространяются далеко за пределы влияния на обмен кальция. Рецепторы к витамину Д имеют гладкомышечные клетки сосудов, эндотелий, кардиомиоциты [39], Т- и В-лимфоциты, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, натуральные киллеры [40] и ряд других. Активная форма витамина Д (1,25(OH)D), связавшись с рецептором к витамину Д, служит фактором ядерной транскрипции, индуцируя синтез белка [41]. Напрямую или опосредованно 1,25(OH)D регулирует более 200 генов, включая те, которые вовлечены в продукцию ренина, инсулина, высвобождение лимфоцитами цитокинов, продукцию кателицидина макрофагами, рост и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов.

DOI: 10.14341/OMET201648-14

Дефицитом витамина 1,25(OH)D принято считать его уровень менее 20 нг/мл (50 нмоль/л), при этом некоторые исследователи полагают, что оптимальные концентрации этого витамина должны соответствовать уровню не менее 30 нг/мл [42]. Недостаточное или пониженное содержание витамина 1,25(OH)D в сыворотке крови было определено у пациентов с инфарктом миокарда, инсультом [43], сердечной недостаточностью [44], периферическим атеросклерозом [45], артериальной гипертонией [46], сахарным диабетом 2 типа [47, 46]. При этом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа минимальное содержание витамина Д3 выявлено при абдоминальном типе ожирения, который, в свою очередь, сопровождается более выраженной инсулинорезистентностью, прогрессированием атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [47]. Выявлены отрицательные корреляции концентраций витамина Д3 с уровнем триглицеридов [46].

Взаимосвязи между дефицитом витамина Д3 и последующим развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий были выявлены и у пациентов, исходно не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. В проспективном исследовании The Framingham Offspring Study (средний период наблюдения 5,4 года) среди 1739 участников различные сердечно-сосудистые события (фатальный или нефатальный инфаркт миокарда, ишемия миокарда, инсульт, сердечная недостаточность) развивались на 27% чаще у пациентов, имеющих пониженные уровни витамина Д3 [47].

Возможные патогенетические механизмы, которые могут связывать дефицит витамина Д3 и развитие сердечно-сосудистых заболеваний:

- участие витамина 1,25(OH)D в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы путем прямого подавления экспрессии гена ренина;
- влияние витамина Д3 на пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, развитие воспаления и тромбоза, участие в регулировании дифференцировки моноцитов/макрофагов и секреции воспалительных цитокинов. Витамин Д3 препятствует кальцификации сосудов, блокируя высвобождение провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, тем самым предотвращая патологические изменения гладкомышечных клеток в стенках сосудов [49]. Иммуномодулирующие свойства витамина Д проявляются и в уменьшении генерации провоспалительных CD4+ Т хелперов 1 типа (Th1) и увеличении числа и стимуляции эффектов противовоспалительных Т-хелперов 2 типа (Th2) [50], что приводит к снижению содержания матриксных металлопротеиназ и торможению формирования атеросклеротической бляшки [51]. Дефицит витамина Д, в свою очередь, может повлиять на моноцитарную инфильтрацию и удержание холестерина в сосудистой стенке, нестабильность атеросклеротической бляшки [52, 53];
- длительный хронический дефицит витамина Д3 приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза, что способствует развитию гипертрофии левого желудочка;
- непосредственное влияние витамина Д3 на миокард: на клеточную регуляцию кардиомиоцитов, синтез предсердного натрийуретического пептида, поддержание баланса фибробласты/матриксные металлопротеиназы.

Тем не менее, несмотря на достаточно большой объем данных, свидетельствующих о негативной роли дефицита витамина Д3 на развитие нежелательных сердечно-сосудистых событий, пока назначение препаратов витамина Д3 с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний не получило широкого распространения. Связано это с тем, что продолжительных рандомизированных исследований, посвященных изучению влияния назначения с профилактической целью препаратов витамина Д на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, значительно меньше. Одно из наиболее крупных включало 36 282 женщины в постменопаузе, которым были назначены сравнительно небольшие дозы витамина Д3 (200 МЕ дважды в день) и 500 мг кальция карбоната в одной подгруппе или плацебо в другой [54]. В течение 7-летнего периода наблюдений инфаркт миокарда или инсульт были зарегистрированы в 861 случае в первой подгруппе и в 852 случаях во второй. По заключению авторов, назначение витамина Д3 и кальция не повлияло на риск развития сердечно-сосудистых событий в течение всего периода наблюдений. Возможно, данные результаты связаны со сравнительно небольшой назначенной дозой витамина Д3, возможно, с параллельным назначением карбоната кальция.

Существует и альтернативная точка зрения, заключающаяся в том, что дефицит витамина Д3 является следствием, а не одной из причин развития сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение витамина Д3 является результатом более низкой физической активности у пациентов с заболеваниями сердца и сосудов, нерегулярного пребывания на свежем воздухе, и, как следствие, более низкой инсоляции.

Но даже в случае назначения витамина Д3 для профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний остается открытым вопрос об оптимальной дозе препаратов, необходимой частоте их приема и оптимальном поддерживаемом уровне сывороточного 1,25(OH)D.

Также окончательно не выяснено, о каком виде применения витамина Д3 может идти речь, когда затрагивается вопрос о совместной терапии остеопороза и снижении риска развития сердечно-сосудистых событий: изолированное назначение витамина Д3 или все же его совместный прием с кальцием. Так, назначение исключительно препаратов кальция, без сочетания с витамином Д3, не снижает риск развития переломов [55]. При этом изолированное назначение препаратов кальция не только неэффективно в терапии остеопороза, но и может привести к негативным последствиям со стороны сердечно-сосудистой системы.

Влияние препаратов кальция на риск развития инфаркта миокарда и будущих сердечно-сосудистых событий было проанализировано в мета-анализе M.J. Bolland и соавт. в 2010 г. В мета-анализ было включено 11 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (11921 паци-

Ожирение и метаболизм. 2016;13(4):8-14
DOI: 10.14341/OMET201648-14

ент, средний возраст на момент начала исследований более 40 лет), дизайн которых предполагал назначение кальция в дозе ≥500 мг в день [56]. Следует отметить, что был проведен анализ только тех исследований, в которых препараты кальция назначались без совместного приема с витамином Д3. Оценивались первичные конечные точки: время до развития инфаркта миокарда, инсульта, внезапной смерти; вторичной конечной точкой было время до смерти (смертность от всех причин). В ходе проведенного анализа было определено, что назначение кальция (без витамина Д3) на 30% увеличивало риск возникновения инфаркта миокарда и в несколько меньшей степени риск инсульта и смертность. В связи с полученными данными, по заключению авторов, переоценка роли назначения кальция для терапии остеопороза является вполне оправданной.

Изучив результаты различных исследований о назначении витамина Д3 в сочетании или без препаратов кальция в качестве совместной терапии и остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, проведенных к 2010 г., Институт медицины США (Institute of Medicine, IOM) счел их неубедительными и противоречивыми [57], не раскрывающими истинных причинно-следственных связей. Кроме того, были получены данные, свидетельствующие о нелинейной зависимости между назначением витамина Д3 и развитием васкулярной кальцификации, неблагоприятных исходов со стороны сердечно-сосудистой системы, смертности от всех причин. По результатам ряда исследований, данная зависимость имеет U-образную форму с отражением низкого риска при умеренном уровне 1,25(OH)D и высокого риска как при низких, так и при высоких значениях содержания 1,25(OH)D в сыворотке [48, 58].

Все указанное не позволило рекомендовать более высокие дозы витамина Д3 для профилактики развития остеопороза, а также широко рекомендовать его назначение для предотвращения развития сердечно-сосудистых заболеваний и снижения общей смертности. IOM рекомендовал следующие суточные дозы витамина Д3: для детей до 1 года – 400 МЕ, для лиц в возрасте 1–70 лет – 600 МЕ, для людей старше 71 года – 800 МЕ.

В 2013 г. Y. Zheng с соавт. провели мета-анализ 42 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных изучению влияния назначения витамина Д3 на смертность от всех причин. По выводам авторов, назначение витамина Д3 для снижения смертности от всех причин являлось эффективным при длительном его применении (не менее 3 лет) для следующих подгрупп: подгруппа женщин; пациенты моложе 80 лет; суточная доза 800 МЕ или менее; пациенты с изначальным дефицитом витамина Д (содержание в сыворотке менее 50 нмоль/л); пациенты, получавшие холекальциферол [59]. При этом заключений о структуре смертности сделано не было.

Систематический обзор G. Bjelakovic и соавт., 2014, посвященный изучению влияния назначения препаратов витамина Д3 на смертность у взрослого населения, не выявил значимого снижения сердечно-сосудистой смертности на фоне приема витамина Д3 [60], и в то же время статистически значимого повышения частоты развития сердечно-сосудистых нарушений при его приеме.

Таким образом, к настоящему моменту в научных источниках имеется большое количество свидетельств о наличии общих патогенетических механизмов в развитии остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний. Однако достаточного количества достоверных сведений, позволивших бы составить новые практические рекомендации по совместной терапии двух данных состояний, пока не накоплено. Несомненно, проведение дальнейших исследований, затрагивающих решение этой проблемы, целесообразно и актуально.

Информация о конфликте интересов и финансировании

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Danilevicius CF, Lopes JB, Pereira RMR. Bone metabolism and vascular calcification. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(4). doi: 10.1590/s0100-879x2007000400001.
2. Farhat GN, Newman AB, Sutton-Tyrrell K, et al. The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. *Osteoporos Int*. 2007;18(7):999-1008. doi: 10.1007/s00198-007-0338-8.
3. Perez Castrillon JL, de Luis D, Duenas-Laita A. Atherosclerosis and osteoporosis. *Minerva Med*. 2008;99(1):45-54.
4. Коков А.Н., Малюта Е.Б., Масенко В.Л., и др. Оценка поражения коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом и ишемической болезнью сердца. // Терапевтический архив. – 2014. – Т.86. – №3. – С.65-70. [Kokov AN, Maliuta EB, Masenko VL, et al. Evaluation of coronary artery lesion in men with osteopenic syndrome and coronary artery disease. *Terapevticheskij arkhiv*. 2014;86(3):65-70. (In Russ.).]
5. Divers J, Register TC, Langefeld CD, et al. Relationships between calcified atherosclerotic plaque and bone mineral density in African Americans with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res*. 2011;26(7):1554-1560. doi: 10.1002/jbmr.389.
6. Anagnostis P, Karagiannis A, Kakafika AI, et al. Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities? *Osteoporos Int*. 2008;20(2):197-207. doi: 10.1007/s00198-008-0648-5.
7. Брылякова С.Н. Показатели метаболизма костной ткани и системы гемостаза у пациентов пожилого возраста, страдающих инволютивным остеопорозом в сочетании с ишемической болезнью сердца. Дис.... канд. мед. наук. – Самара, 2005. – 150 с. [Brylyakova SN. Pokazateli metabolizma kostnoj tkani i sistemy gemostaza u pacientov pozhilogo vozrasta, stradajushhih involjutivnym osteoporozom v sochetanii s ishemicheskoj bolezn'ju serdca. [dissertation] Samara, 2005. (In Russ.).]
8. Schulz E, Arfai K, Liu X, et al. Aortic Calcification and the Risk of Osteoporosis and Fractures. *J Clin Endocr Metab*. 2004;89(9):4246-4253. doi: 10.1210/jc.2003-030964.
9. Osako MK, Nakagami H, Koibuchi N, et al. Estrogen Inhibits Vascular Calcification via Vascular RANKL System: Common Mechanism of Osteoporosis and Vascular Calcification. *Circ Res*. 2010;107(4):466-475. doi: 10.1161/circresaha.110.216846.
10. Baldini V, Mastropasqua M, Francucci CM, D'Erasmo E. Cardiovascular disease and osteoporosis. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(10 Suppl):69-72.
11. Schoenhagen P. Osteopontin, coronary calcification, and cardiovascular events: future diagnostic and therapeutic targets for disease prevention? *Eur Heart J*. 2006;27(7):766-767. doi: 10.1093/eurheartj/ehi743.
12. Uz O, Kardesoglu E, Yiginer O, et al. The relationship between coronary calcification and the metabolic markers of osteopontin, fetuin-A, and visfatin. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2009;37(6):397-402.

DOI: 10.14341/OMET201648-14

13. Minoretti P. Prognostic significance of plasma osteopontin levels in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2006;27(7):802-807. doi: 10.1093/eurheartj/ehi730.
14. Ohmori R, Momiyama Y, Taniguchi H, et al. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2003;170(2):333-337. doi: 10.1016/s0021-9150(03)00298-3.
15. Новицкая А.А. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца. Оценка клинической и прогностической значимости. Автореф. дисс...канд.мед.наук. – Барнаул, 2016. –21с. [Novitskaya AA. Narushenija fosforno-kal'cievogo obmena u pacientov s ishemicheskoj bolezn'ju serdca.Ocenka klinicheskoj i prognosticheskoj znachimosti. [dissertation] Barnaul, 2016. (In Russ.).]
16. Габбасов З.А., Агапов А.А., Сабурова О.С., и др. Циркулирующие стромальные остеонектин-положительные клетки-предшественники и стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. // Кардиологический Вестник. – 2006. – Т.1. – № 1. – С.10-13. [Gabbasov ZA, Agapov AA, Saburova OS, et al. Cirkulirujushhie stromal'nye osteonektin-polozhitel'nye kletki-predshestvenniki i stenozirujushhij ateroskleroz koronarnyh arterij. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2006;1(1):10-13. (In Russ.).]
17. Рагино Ю.И., Каштанова Е.В., Чернявский А.М., и др. Связь остеонектина с некоторыми биомаркерами при стенозирующем атеросклерозе и кальцинозе коронарных артерий. // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 4. – С.20-23. [Ragino YI, Kashtanova EV, Chernyavsky AM, et al. Osteonectin and selected biomarkers in atherosclerotic occlusion and calcinosis of coronary arteries. Russian Journal of Cardiology. 2010;4:20-23. (In Russ.).]
18. Рагино Ю.И., Каштанова Е.В., Чернявский А.М., и др. Связь остеонектина с воспалительными, окислительными и липидными биомаркерами при коронарном атеросклерозе и его осложнениях. // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – Т.4. – №17. – С.20-24. [Ragino YI, Kashtanova EV, Chernjavskiy AM, Relationship of blood osteonectin concentration with inflammatory, oxidative and lipid biomarkers in coronary atherosclerosis and its complications. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2014;4(17):20-24. (In Russ.).]
19. skim M. Vitamin K in the Norwegian diet and osteoporosis. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2001;121(22):2614-2616.
20. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Role of Vitamin K2 in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Current Drug Safety*. 2006;1(1):87-97. doi: 10.2174/157488606775252629.
21. Vermeer C, Shearer MJ, Zittermann A, et al. Beyond Deficiency. Eur J Nutr. 2004;43(6):325-335. doi: 10.1007/s00394-004-0480-4.
22. Schurgers LJ, Dissel PEP, Spronk HMH, et al. Role of vitamin K and vitamin K-dependent proteins in vascular calcification. *Zeitschrift fr Kardiologie*. 2001;90(0):III57-III63. doi: 10.1007/s003920170043.
23. Abedin M, Omland T, Ueland T, et al. Relation of Osteoprotegerin to Coronary Calcium and Aortic Plaque (from the Dallas Heart Study). *The American Journal of Cardiology*. 2007;99(4):513-518. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.08.064.
24. Lieb W, Gona P, Larson MG, et al. Biomarkers of the Osteoprotegerin Pathway: Clinical Correlates, Subclinical Disease, Incident Cardiovascular Disease, and Mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(9):1849-1854. doi: 10.1161/atvbaha.109.199661.
25. Kiechl S. Osteoprotegerin Is a Risk Factor for Progressive Atherosclerosis and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2004;109(18):2175-2180. doi: 10.1161/01.cir.0000127957.43874.bb.
26. Anand DV, Lahiri A, Lim E, et al. The Relationship Between Plasma Osteoprotegerin Levels and Coronary Artery Calcification in Uncomplicated Type 2 Diabetic Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(9):1850-1857. doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.054.
27. Shin JY, Shin YG, Chung CH. Elevated Serum Osteoprotegerin Levels Are Associated With Vascular Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1664-1666. doi: 10.2337/dc06-0631.
28. Morena M. Plasma Osteoprotegerin Is Associated with Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;17(1):262-270. doi: 10.1681/asn.2005030260.
29. Røysland R, Bonaca MP, Omland T, et al. Osteoprotegerin and cardiovascular mortality in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Heart*. 2012;98(10):786-791. doi: 10.1136/heartjnl-2011-301260.
30. Ueland T. Dysregulated Osteoprotegerin/RANK Ligand/RANK Axis in Clinical and Experimental Heart Failure. *Circulation*. 2005;111(19):2461-2468. doi: 10.1161/01.cir.0000165119.62099.14.
31. van Diepen S, Majumdar SR, Bakal JA, et al. Heart Failure Is a Risk Factor for Orthopedic Fracture: A Population-Based Analysis of 16 294 Patients. *Circulation*. 2008;118(19):1946-1952. doi: 10.1161/circulationaha.108.784009.
32. Loncar G, Bozic B, Cvorovic V, et al. Relationship between RANKL and neuroendocrine activation in elderly males with heart failure. *Endocrine*. 2009;37(1):148-156. doi: 10.1007/s12020-009-9282-z.
33. Carbone L, Buzkova P, Fink HA, et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J*. 2009;31(1):77-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehp483.
34. Loncar G, Fülster S, von Haehling S, Popovic V. Metabolism and the heart: An overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;162(2):77-85. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.09.079.
35. Andersen GO, Knudsen EC, Aukrust P, et al. Elevated serum osteoprotegerin levels measured early after acute ST-elevation myocardial infarction predict final infarct size. *Heart*. 2011;97(6):460-465. doi: 10.1136/hrt.2010.206714.
36. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361(8):756-765. doi: 10.1056/NEJMoa0809493.
37. Collin-Osdoby P. Regulation of Vascular Calcification by Osteoclast Regulatory Factors RANKL and Osteoprotegerin. *Circ Res*. 2004;95(11):1046-1057. doi: 10.1161/01.res.0000149165.99974.12.
38. Panizo S, Cardus A, Encinas M, et al. RANKL Increases Vascular Smooth Muscle Cell Calcification Through a RANK-BMP4-Dependent Pathway. *Circ Res*. 2009;104(9):1041-1048. doi: 10.1161/circresaha.108.189001.
39. Chen S, Law CS, Grigsby CL, et al. Cardiomyocyte-Specific Deletion of the Vitamin D Receptor Gene Results in Cardiac HypertrophyClinical Perspective. *Circulation*. 2011;124(17):1838-1847. doi: 10.1161/circulationaha.111.032680.
40. Seibert E, Levin NW, Kuhlmann MK. Immunomodulating effects of vitamin D analogs in hemodialysis patients. *Hemodialysis International*. 2005;9(s4):S25-S29. doi: 10.1111/j.1542-4758.2005.01167.x.
41. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-281. doi: 10.1056/NEJMra070553.
42. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. The American journal of clinical nutrition. 2006;84(1):18-28.
43. Poole KES, Loveridge N, Barker PJ, et al. Reduced Vitamin D in Acute Stroke. *Stroke*. 2005;37(1):243-245. doi: 10.1161/01.STR.0000195184.24297.c1.
44. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):39-48. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.001.
45. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Prevalence of Peripheral Arterial Disease: Results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(6):1179-1185. doi: 10.1161/atvbaha.108.165886.
46. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and the Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D in the United States. *Arch Intern Med*. 2007;167(11):1159. doi: 10.1001/archinte.167.11.1159.
47. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Капишников А.В., Демидова Д.В. Витамин D3, остеопротегерин и другие гормонально-метаболические показатели у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. // Терапевт – 2013. – №1. – С.42-48. [Verbovoy AF, Sharonova LA, Kapishnikov AV, Demidova DV. Vitamin D3, osteoprotegerin i drugie gormonal'no-metabolicheskie pokazateli u muzhchin s saharnym diabetom 2 tipa. *Terapevt*. 2013;1:42-48. (In Russ.).]
48. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2008;117(4):503-511. doi: 10.1161/circulationaha.107.706127.
49. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification. Curr Opin Lipidol. 2007;18(1):41-46. doi: 10.1097/MOL.0b013e328011c6fc.
50. Sloka S, Silva C, Wang J, Yong V. Predominance of Th2 polarization by Vitamin D through a STAT6-dependent mechanism. *J Neuroinflammation*. 2011;8(1):56. doi: 10.1186/1742-2094-8-56.
51. Sambrook PN, Chen CJS, March L, et al. High Bone Turnover Is an Independent Predictor of Mortality in the Frail Elderly. *J Bone Miner Res*. 2006;21(4):549-555. doi: 10.1359/jbmr.060104.
52. Oh J, Weng S, Felton SK, et al. 1,25(OH)2 Vitamin D Inhibits Foam Cell Formation and Suppresses Macrophage Cholesterol Uptake in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2009;120(8):687-698. doi: 10.1161/circulationaha.109.856070.
53. Schleithoff S.S., Zittermann A., Tenderich G., et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr*. 2006;83(4):754-759.
54. Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium/Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Events. *Circulation*. 2007;115(7):846-854. doi: 10.1161/circulationaha.106.673491.
55. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Baron J.A. et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr*. 2007;86(6):1780-1790.
56. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *Bmj*. 2010;341(jul29 1):c3691-c3691. doi: 10.1136/bmj.c3691.
57. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, D.C.: The National Academies Press, 2010. Available from: https://www.nationalacademies.org/hmd/~/media/Files/Report%20Files/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Vitamin%20D%20and%20Calcium%202010%20Report%20Brief.pdf
58. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Mortality in the General Population. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1629-1637. doi: 10.1001/archinte.168.15.1629.
59. Bencharit S, Zheng Y, Zhu J, et al. Meta-Analysis of Long-Term Vitamin D Supplementation on Overall Mortality. *PLoS One*. 2013;8(12):e82109. doi: 10.1371/journal.pone.0082109.
60. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. 2014. doi: 10.1002/14651858.CD007470.pub3.

Ожирение и метаболизм. 2016;13(4):8-14

DOI: 10.14341/OMET201648-14

Информация об авторах [Authors Info]

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор [Andrey F. Verbovoy, ScD, prof.]. Адрес: 443001, г. Самара , ул. Арцыбушевская, 171 [Address: 171, Artsibyeshevskaya street, Samara, 443001 Russian Federation]. eLibrary SPIN: 2923-6745 Email: andreyy.verbovoyy@rambler.ru

Митрошина Екатерина Владимировна, к.м.н.. [Yuliya G. Samoylova, PhD] eLibrary SPIN: 5675-6904. Пашенцева Анна Владимирована, к.м.н. [Anna V. Pashentseva, PhD] eLibrary SPIN: 8494-7818

Цитировать:

Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В., Пашенцева А.В. Взаимосвязь патогенеза атеросклероза и остеопороза. // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т.13. — № . 4 — С.8-14. doi: 10.14341/OMET201648-14

To cite this article:

Verbovoy AF, Mitroshina EV, Pashentseva AV. Association between pathogenesis of atherosclerosis and osteoporosis. *Obesity and metabolism*. 2016;13(4):8-14. doi: 10.14341/OMET201648-14