



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.4.003>



Чынгышпаев Д.Ш.¹ ✉, Узаков О.Ж.¹, Шилов С.Н.², Узакова А.О.¹

¹ Международная высшая школа медицины, Бишкек, Кыргызская Республика

² Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Дозозависимое влияние статинов на течение остеопороза

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Чынгышпаев Д.Ш. – обоснование концепции исследования, планирование исследований, проведение сравнительного анализа, обобщение и интерпретация результатов исследования, формулировка выводов, разработка дизайна обзорно-аналитического исследования, консультация по определенным вопросам; Узаков О.Ж., Шилов С.Н. – сбор, анализ и обобщение данных литературы, разработка дизайна исследования; Узакова А.О. – пробоподготовка образцов, проведение инструментальных исследований, сбор, анализ и систематизация данных клинических исследований, оформление рукописи, работа с графическим материалом, редактирование и переработка рукописи.

Подана: 13.02.2023

Принята: 11.09.2023

Контакты: argenalymkulov24@gmail.com

Резюме

Цель. Изучить влияние различных дозировок статинов на течение остеопороза в течение 36 месяцев наблюдения.

Материалы и методы. В исследование включено 98 женщин, находящихся в постменопаузе, с установленным диагнозом остеопороза и наличием атеросклероза артерий нижних конечностей. Пациенты были разделены на 2 группы: женщины, получавшие в составе схем лечения атеросклероза статины (группа 1, n=53), и пациенты, которые не получали гиполипидемическую терапию статинами (группа 2, n=45). По итогам 36-месячного наблюдения пациенты были разделены на две группы – неблагоприятного (n=42) и благоприятного (n=56) течения остеопороза. Течение остеопороза оценивалось как неблагоприятное, если на протяжении периода наблюдения у пациенток регистрировались низкотравматические переломы крупных костей скелета и/или прогрессирующее снижение минеральной плотности кости (МПК). В зависимости от дозировки принимаемого статина пациентки были разделены на группы: 1) получающие аторвастатин 20 мг либо розувастатин 10 мг; 2) получающие аторвастатин 40 мг либо розувастатин 20 мг.

Результаты. Выявлена значимая ассоциация терапии статинами с благоприятным течением остеопоротического процесса (OR=0,316, 95% CI 0,137–0,727, p=0,003). С развитием низкотравматических переломов крупных костей скелета и/или прогрессирующим снижением МПК в течение 36 месяцев наблюдения ассоциировался прием более высоких доз статинов (аторвастатин 40 мг или розувастатин 20 мг) (OR=3,0, 95% CI 1,119–8,040, p=0,030). В то же время прием более низких доз статинов (аторвастатин 20 мг или розувастатин 10 мг) ассоциируется с благоприятным течением остеопороза (OR=0,047, 95% CI 0,010–0,212, p=0,030). Также доза принимаемого статина умеренно отрицательно коррелировала с МПК (r=–0,45; p=0,005).

Закключение. Длительное (36 месяцев) профилактическое использование статинов в низких дозировках (аторвастатин 20 мг или розувастатин 10 мг) является эффективным и безопасным методом лечения ассоциированной сердечно-сосудистой

патологии, представленной атеросклерозом сосудов нижних конечностей и остеопорозом у женщин в постменопаузе, и характеризуется снижением риска развития переломов крупных костей скелета, ассоциированных с остеопорозом.

Ключевые слова: статины, коморбидность, атеросклероз, остеопороз

Daniyal Sh. Chyngyshpaev¹ ✉, Orozali Zh. Uzakov¹, Sergey N. Shilov², Aida O. Uzakova¹

¹ International Higher School of Medicine, Bishkek, Kyrgyz Republic

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Dose-Dependent Effect of Statins on the Course of Osteoporosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Chyngyshpaev D. – substantiation of the research concept, research planning, comparative analysis, generalization and interpretation of the research results, formulation of conclusions, development of the design of a review and analytical study, consultation on certain issues; Uzakov O., Shilov S. – collection, analysis and generalization of literature data, development of study design; Uzakova A. – sample preparation, instrumental studies, collection, analysis and systematization of clinical trial data, manuscript design, work with graphic material, editing and revision of the manuscript.

Submitted: 13.02.2023

Accepted: 11.09.2023

Contacts: argenalymkulov24@gmail.com

Abstract

Purpose. To study the effect of different dosages of statins on the course of osteoporosis during a 36-month follow-up.

Materials and methods. The study included 98 postmenopausal women with an established diagnosis of osteoporosis and the presence of atherosclerosis of the arteries of the lower extremities. Patients were divided into 2 groups: women who received statins as part of atherosclerosis treatment regimens (group 1, n=53), and patients who did not receive lipid-lowering therapy with statins (group 2, n=45). Based on the results of a 36-month follow-up, patients were divided into two groups – unfavorable (n=42) and favorable (n=56) for osteoporosis. The course of osteoporosis was assessed as unfavorable if, during the observation period, patients had low-traumatic fractures of large bones of the skeleton and/or a progressive decrease in bone mineral density (BMD). Depending on the dosage of the statin taken, the patients were divided into groups: 1) receiving atorvastatin 20 mg or rosuvastatin 10 mg; 2) receiving atorvastatin 40 mg or rosuvastatin 20 mg.

Results. A significant association of statin therapy with a favorable course of the osteoporotic process was found (OR=0.316, 95% CI 0.137–0.727, p=0.003). The use of higher doses of statins (atorvastatin 40 mg or rosuvastatin 20 mg) was associated with the development of low-traumatic fractures of large bones of the skeleton and/or a progressive decrease in BMD during 36 months of observation (OR=3.0, 95% CI 1.119–8.040, p=0.030). At the same time, taking lower doses of statins (atorvastatin 20 mg or rosuvastatin 10 mg) is associated with a favorable course of osteoporosis (OR=0.047, 95% CI 0.010–0.212, p=0.030). Also, the dose of the statin taken was moderately negatively correlated with BMD (r=–0.45; p=0.005).

Conclusion. Long-term (36 months) prophylactic use of low-dose statins (atorvastatin 20 mg or rosuvastatin 10 mg) is an effective and safe treatment for associated cardiovascular disease, represented by atherosclerosis of the vessels of the lower extremities and osteoporosis in postmenopausal women, and is characterized by a decrease in the risk of fractures. large skeletal bones associated with osteoporosis.

Keywords: statins, comorbidity, atherosclerosis, osteoporosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз является хроническим заболеванием, характеризующимся сниженной минеральной плотностью кости (МПК), вызванной дисбалансом между костеобразованием и резорбцией кости [1–3]. Из-за повышенного риска переломов остеопороз может оказывать пагубное воздействие на качество жизни пациента и связан с более высокой смертностью и заболеваемостью [4]. К настоящему времени многочисленные исследования по лечению остеопороза посвящены вопросу влияния статинов на метаболизм костей [5–9]. Статины играют решающую роль в лечении дислипидемии, что делает их широко используемыми препаратами [10]. Существующие клинические рекомендации по лечению гиперхолестеринемии у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и сахарным диабетом рекомендуют максимальное снижение уровня липопротеидов низкой плотности [11].

Таким образом, из-за огромного числа пациентов, получающих терапию статинами, исследования связи между использованием статинов и риском остеопороза имеют большое значение. В частности, до конца не установлены основополагающие патофизиологические механизмы возможного остеопротективного действия статинов [12]. Хотя во многих обсервационных исследованиях сообщается о положительном влиянии использования статинов на МПК и/или риск переломов, существующие данные недостаточно подтверждают использование статинов для профилактики остеопороза. Это в основном связано с неоднородностью данных, касающихся влияния терапии статинами на маркеры формирования костей, а также отсутствием данных о взаимосвязи между различными видами и дозировками статинов. Другой темой, вызывающей споры, является вопрос о том, влияют ли статины на уровень половых гормонов, таких как тестостерон или эстрогены [13]. Статины действуют, ингибируя эндогенный синтез холестерина, основного субстрата для синтеза половых гормонов, и поэтому мы не можем игнорировать возможность негативного влияния статинов на здоровье костей, особенно в более высоких дозировках. Однако данных о дозозависимом влиянии статинов на развитие и течение остеопороза практически нет.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить взаимосвязь между различными дозировками статинов и течением остеопороза на протяжении 36 месяцев наблюдения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 98 женщин, находящихся в постменопаузе, с установленным диагнозом остеопороза и наличием атеросклероза артерий нижних

конечностей. Пациенты были разделены на 2 группы: женщины, получавшие в составе схем лечения атеросклероза статины (группа 1, n=53), и женщины, которые не получали гиполипидемическую терапию статинами (группа 2, n=45) (табл. 1). Из статинов женщины получали аторвастатин в дозировке 20–40 мг однократно вечером, розувастатин в дозировке 10–20 мг однократно вечером.

Минеральная плотность костной ткани (МПК) оценивалась рентгенологически методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. Состояние МПК характеризовалось по Т-критерию: диагноз остеопороза идентифицировался при показателе Т-критерия $<-2,5$ SD, снижение МПК по Т-критерию более чем на 1 SD рассматривалось как остеопения. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей идентифицировался посредством ультразвукового дуплексного сканирования артерий. Задачей УЗИ являлось определение проходимости артерий нижних конечностей. Оценивалась толщина комплекса интима-медиа (КИМ) дистальной части (10–20 мм) правой и левой общих бедренных артерий в продольном сечении.

Для последующего анализа все пациенты по итогам 36-месячного наблюдения были разделены на две группы – неблагоприятного (n=42) и благоприятного (n=56)

Таблица 1
Клиническая характеристика женщин исследованных групп
Table 1
Clinical characteristics of women in the studied groups

Параметр	Группа 1 (n=53)	Группа 2 (n=45)	p
Возраст (лет)	61 [57; 66]	60 [55; 66]	0,145
Длительность менопаузы (лет)	14 [12; 16]	14 [12; 16]	0,832
Курение (n, %)	28 (52,8)	25 (55,6)	0,254
Стаж курения (лет)	20 [16; 25]	22 [17; 26]	0,367
ХИНК I ст. (n, %)	24 (45,3)	21 (46,7)	0,519
ХИНК IIa ст. (n, %)	29 (54,7)	24 (53,3)	0,519
ИМТ (кг/м ²)	25,4 [22,3; 27,6]	25,1 [21,9; 28,1]	0,628
Артериальная гипертензия (n, %)	50 (94,3)	42 (93,3)	0,648
Давность АГ (лет)	14,5 [11; 17]	14 [11; 16]	0,319
Т-критерий	-2,7 [-2,9; -2,5]	-2,7 [-2,9; -2,5]	0,821
ОХС (ммоль/л)	4,9 [4,4; 5,2]	5,0 [4,4; 5,5]	0,281
ТГ (ммоль/л)	1,7 [1,3; 2,0]	1,6 [1,3; 1,9]	0,489
ЛПНП (ммоль/л)	2,4 [2,0; 2,9]	2,5 [2,1; 2,8]	0,411
ЛПВП (ммоль/л)	1,2 [0,9; 1,5]	1,3 [1,0; 1,5]	0,452
Глюкоза (ммоль/л)	4,8 [4,3; 5,3]	4,7 [4,3; 5,3]	0,537
Медикаментозное лечение			
Ацетилсалициловая кислота (n, %)	48 (90,6)	40 (88,9)	0,201
Клопидогрел (n, %)	3 (5,7)	3 (6,7)	0,413
Статины (n, %)	53 (100)	0	–
Бисфосфонаты (n, %)	29 (54,7)	25 (55,6)	0,492

Примечания: ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.



течения остеопороза (табл. 2). Течение остеопороза оценивалось как неблагоприятное, если на протяжении периода наблюдения у пациентов регистрировались низкотравматические переломы крупных костей скелета (бедро, тел позвонков, лучевой кости) и/или прогрессирующее снижение МПК по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. В зависимости от дозировки принимаемого статина пациентки были разделены на группы: 1) получающие аторвастатин 20 мг либо розувастатин 10 мг; 2) получающие аторвастатин 40 мг либо розувастатин 20 мг.

Оценка наличия переломов тел позвонков проводилась с использованием рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции. Для выполнения рентгенографии применялось стандартное рентгенологическое оборудование. Исследовали боковые рентгенограммы грудного (Th4-Th12) и поясничного (L1-L5) отделов позвоночника.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA. Проверка распределения количественных данных выполнялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Ввиду того что распределение всех количественных признаков отличалось от нормального, они представлены

Таблица 2

Характеристика исследованных групп в зависимости от течения остеопороза

Table 2

Characteristics of the studied groups depending on the course of osteoporosis

Параметр	Неблагоприятное течение остеопороза (n=42)	Благоприятное течение остеопороза (n=56)	p
Возраст (лет)	61 [58; 65]	60 [55; 65]	0,189
Длительность менопаузы (лет)	13 [11; 15]	15 [13; 17]	0,426
Курение (n, %)	24 (57,1)	29 (51,8)	0,041
Стаж курения (лет)	22 [17; 26]	20 [15; 25]	0,086
ХИНК I ст. (n, %)	20 (47,6)	25 (44,7)	0,356
ХИНК IIa ст. (n, %)	22 (52,4)	31 (55,3)	0,356
ИМТ (кг/м ²)	25,9 [23,7; 28,3]	25,0 [22,1; 27,4]	0,203
Артериальная гипертензия (n, %)	38 (90,5)	54 (96,4)	0,075
Давность АГ (лет)	14 [11; 17]	15 [12; 17]	0,212
Т-критерий	-2,7 [-2,9; -2,5]	-2,7 [-2,9; -2,5]	0,894
ОХС (ммоль/л)	5,1 [4,6; 5,6]	5,0 [4,5; 5,5]	0,231
ТГ (ммоль/л)	1,7 [1,4; 2,0]	1,6 [1,3; 2,0]	0,352
ЛПНП (ммоль/л)	2,6 [2,2; 3,0]	2,4 [2,0; 2,8]	0,196
ЛПВП (ммоль/л)	1,3 [0,9; 1,6]	1,3 [1,0; 1,6]	0,732
Глюкоза (ммоль/л)	4,8 [4,4; 5,2]	4,8 [4,3; 5,2]	0,516
Медикаментозное лечение			
Ацетилсалициловая кислота (n, %)	39 (92,9)	49 (87,9)	0,173
Клопидогрел (n, %)	3 (7,1)	3 (5,4)	0,262
Статины (всего), n (%):	16 (38,1)	37 (66,1)	0,003
– аторвастатин 20 мг / розувастатин 10 мг;	2 (4,8)	29 (51,8)	0,001
– аторвастатин 40 мг / розувастатин 20 мг	14 (33,3)	8 (14,3)	0,021

Примечания: ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

в виде медианы и квартилей (25-го и 75-го процентилей). Для сравнения групп применялся критерий Манна – Уитни и χ^2 (хи-квадрат). При малом числе наблюдений использовался точный критерий Фишера с поправкой Йейтса. Для отбора возможных предикторов неблагоприятного течения остеопороза использовалась оценка OR (odds ratio – отношение шансов) с границами доверительных интервалов (–95% CI; +95% CI). Для проведения корреляционного анализа был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman R).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

С точки зрения клинико-anamnestических данных периферического атеросклероза существенных различий в группах 1 и 2 не выявлено: доли пациентов с выраженностью хронической ишемии нижних конечностей, наличием артериальной гипертензии, курения и стажа курения были одинаковы в обеих группах (табл. 1). Также исследованные группы были сопоставимы по показателям липидного обмена, возрасту, длительности менопаузы и по уровню МПК (по Т-критерию).

При сравнении клинико-anamnestических данных исследованных групп в зависимости от характера течения остеопороза выявлено большее количество курящих женщин ($p=0,041$), у которых по результатам 36-месячного наблюдения отмечались прогрессирование остеопороза и связанные с ним низкотравматические переломы крупных костей (табл. 2); при оценке липидограммы у пациентов с неблагоприятным течением остеопороза отмечался несколько более высокий уровень общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, однако различия в этих параметрах не достигали статистической значимости. Женщины, у которых в течение периода наблюдения не было выявлено прогрессирующего снижения МПК и возникновения остеопоротических переломов, существенно чаще получали в составе схем терапии атеросклероза статины ($p=0,003$).

При оценке возможных предикторов течения остеопороза выявлена значимая ассоциация терапии статинами с благоприятным течением остеопоротического процесса (OR=0,316, 95% CI 0,137–0,727, $p=0,003$) (табл. 3). При этом с развитием низкотравматических переломов крупных костей скелета (бедря, тел позвонков, лучевой кости) и/или прогрессирующим снижением МПК в течение 36 месяцев наблюдения ассоциировался прием более высоких доз статинов (аторвастатин 40 мг или розувастатин 20 мг) (OR=3,0, 95% CI 1,119–8,040, $p=0,030$) (табл. 3). В то же время прием более низких доз статинов (аторвастатин 20 мг или розувастатин 10 мг) ассоциируется с благоприятным течением остеопороза (OR=0,047, 95% CI 0,010–0,212, $p=0,030$).

Таблица 3
Результаты исследования предикторов неблагоприятного течения остеопороза
Table 3

Results of the study of predictors of unfavourable course of osteoporosis

Фактор	OR	–95% CI; +95% CI	p
Лечение статинами	0,316	0,137–0,727	0,003
Аторвастатин 40 мг / розувастатин 20 мг	3,0	1,119–8,040	0,030
Аторвастатин 20 мг / розувастатин 10 мг	0,047	0,010–0,212	0,001

Примечание: OR – odds ratio (отношение шансов).

Также доза принимаемого статина умеренно отрицательно коррелировала с МПК ($r=-0,45$; $p=0,005$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Остеопоротические переломы вносят значительный вклад в бремя болезней, с которыми сталкивается стареющее население. Сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз являются возрастными системными заболеваниями, которые могут иметь общие механизмы развития [14]. Воспаление является ключом к патогенезу атеросклероза, а также может играть важную роль в развитии остеопороза. Хроническое воспаление способствует потере костной массы, и между метаболизмом костей и иммунной системой существуют определенные взаимоотношения [15].

Существует несколько механизмов, с помощью которых статины могут оказывать положительное биологическое воздействие на кости. В исследовании на мышах было показано, что инъекция статина стимулирует формирование костей [16]. Статины и азотсодержащие бисфосфонаты действуют в мевалонатном пути синтеза холестерина [17]. Эти наблюдения вызвали интерес к влиянию статинов на метаболизм костей и привели к появлению гипотезы о том, что статины могут иметь клинические преимущества помимо профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В дополнение к влиянию статинов на липидные профили препараты оказывают плеiotропное действие посредством противовоспалительной, антиоксидантной и иммуномодулирующей активности [18]. Благодаря этим универсальным механизмам действия клинические показания для статинов были расширены от дислипидемии до ишемической болезни сердца и инсульта [19]. Воспаление и иммунная дисфункция также сопровождают развитие остеопороза [20, 21]. Поэтому можно предположить, что статины благотворно влияют на остеопороз.

Несколько обсервационных исследований обнаружили снижение риска переломов при применении статинов [22, 23], но другие исследователи не обнаружили никакой взаимосвязи [24, 25]. Несколько работ также показали связь между использованием статинов и большей минеральной плотностью костной ткани [26, 27]. При этом некоторые рандомизированные клинические испытания терапии статинами не продемонстрировали снижения риска переломов [28, 29].

Мы предположили, что влияние статинов на остеопороз может быть различным в зависимости от дозы принимаемого препарата. Так, в недавнем исследовании сообщалось о благотворном влиянии на остеопороз статинов в низких дозах, но об опасном влиянии на остеопороз статинов в высоких дозах [30].

Статины могут защитить от остеопороза, способствуя остеогенезу и предотвращая остеопоротические изменения. Статины ускоряют дифференцировку мезенхимальных клеток в остеобласты и оказывают на них антиапоптотическое действие [31]. Кроме того, статины ингибируют активацию и дифференцировку остеокластов [31]. В нескольких доклинических исследованиях сообщалось об анаболическом воздействии статинов на кости [31, 32]. Например, в исследовании на мышах введение аторвастатина в течение 12 недель увеличивало костную массу, улучшало микроархитектуру трабекулярной кости и увеличивало экспрессию мРНК маркера образования кости сыворотки остеокальцина [32].

Напротив, статины могут увеличить риск развития остеопороза, нарушая синтез эстрогена, особенно у женщин. Поскольку холестерин является предшественником

половых гормонов, ингибирование синтеза холестерина статинами также может снизить уровень половых гормонов. Действительно, введение симвастатина снижало сывороточные уровни эстрадиола, прогестерона и тестостерона, а также общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов у крыс [33, 34]. Дефицит эстрогена был признан одной из основных причин остеопороза у женщин в постменопаузе [35]. Было высказано предположение о том, что повышенная резорбция кости вследствие эстрогенной депривации является основной патофизиологией остеопороза у женщин в постменопаузе, в то время как снижение активности остеобластов является основной патофизиологией остеопороза у мужчин [5]. Следовательно, эстрогенпонижающий эффект статинов может повысить риск развития остеопороза у женщин в постменопаузе. В настоящем исследовании у женщин в постменопаузе мы показали взаимосвязь использования высоких доз статинов с повышенным риском прогрессирования остеопороза, что может быть обусловлено эстрогенснижающим эффектом статинов, применяемых в высоких дозировках. Таким образом, статины могут быть полезны для снижения риска развития и прогрессирования остеопороза, но в то же время в высоких дозировках они могут оказывать некоторое негативное влияние на течение остеопороза.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительное (36 месяцев) профилактическое использование статинов в низких дозировках является эффективным и безопасным методом лечения ассоциированной сердечно-сосудистой патологии, представленной атеросклерозом сосудов нижних конечностей и остеопорозом у женщин в постменопаузе, и характеризуется снижением риска развития переломов крупных костей скелета, ассоциированных с остеопорозом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chyngyshpaev D., Uzakov O. Osteopontin as a Predictor of Adverse Events in Patients with Comorbid Pathology. *Bulletin of Science and Practice*. 2022;8(11):315–330. Available at: <https://doi.org/10.33619/2414-2948/84/39>. (in Russian)
- Chyngyshpaev D.S., Kerimaly M., Pasanova A.M., Alymkulov A.T., Uzakova A.O., Uzakov O.J. Prognostic value of osteoprotegerin in assessing risk of cardiovascular complications and osteoporotic fractures in comorbid pathology. *Eurasian Medical Journal*. 2022;7:17–25. Available at: https://doi.org/10.52680/16948254_2022_7_17. (in Russian)
- Lorentzon M., Cummings S.R. Osteoporosis: The evolution of a diagnosis. *J Intern Med*. 2015;277:650–661.
- Zethraeus N., Borgström F., Ström O. Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis – a review of the literature and a reference model. *Osteoporos Int*. 2007;18:9–23.
- An T., Hao J., Sun S. Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2017;28:47–57.
- Hippisley-Cox J., Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ*. 2010;340:c2197.
- Larsson B.A.M., Sundh D., Mellström D. Association between cortical bone microstructure and statin use in older women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:250–7.
- Lin T-K., Chou P., Lin C-H. Long-Term effect of statins on the risk of newonset osteoporosis: a nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2018;13:e0196713.
- van Staa T.P., Wegman S., de Vries F. Use of statins and risk of fractures. *JAMA*. 2001;285:1850–5.
- Johansen M.E., Green L.A., Sen A. Cardiovascular risk and statin use in the United States. *Ann Fam Med*. 2014;12:215–23.
- Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–37.
- Wei W., Schwaib A.G., Wang X. Ligand activation of ERRα by cholesterol mediates statin and bisphosphonate effects. *Cell Metab*. 2016;23:479–91.
- Schooling C.M., Au Yeung S.L., Freeman G. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med*. 2013;11:57.
- Sennerby U., Melhus H., Gedeberg R. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *JAMA*. 2009;302(15):1666–1673.
- Greenblatt M.B., Shim J-H. Osteoimmunology: A Brief Introduction. *Immune Netw*. 2013;13(4):111.
- Mundy G., Garrett R., Harris S. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*. 1999;286(5446):1946–1949.
- Cummings S.R., Bauer D.C. Do statins prevent both cardiovascular disease and fracture? *JAMA*. 2000;283(24):3255–3257.

18. Oesterle A., Laufs U., Liao J.K. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017;120:229–243.
19. Oesterle A., Liao J.K. The Pleiotropic Effects of Statins-From Coronary Artery Disease and Stroke to Atrial Fibrillation and Ventricular Tachyarrhythmia. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17:222–232.
20. Locantore P., Del Gatto V., Gelli S. The Interplay between Immune System and Microbiota in Osteoporosis. *Mediat Inflamm.* 2020;2020:3686749.
21. Mundy G.R. Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev.* 2007;65 Pt 2:147–151.
22. Chan K.A., Andrade S.E., Boles M. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet.* 2000;355(9222):2185–2188.
23. Scranton R.E., Young M., Lawler E. Statin use and fracture risk: study of a US veterans population. *Arch Intern Med.* 2005;165(17):2007–2012.
24. Van Staa T.P., Wegman S., de Vries F. Use of statins and risk of fractures. *JAMA.* 2001;285(14):1850–1855.
25. LaCroix A.Z., Cauley J.A., Pettinger M. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med.* 2003;139(2):97–104.
26. Lupattelli G., Scarponi A.M., Vaudo G. Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Metabolism.* 2004;53(6):744–748.
27. Liu J., Zhu L-P., Yang X-L. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and bone mineral density: a meta-analysis. *Bone.* 2013;54(1):151–156.
28. El-Sohemy A. Statin drugs and the risk of fracture. *JAMA.* 2000;284(15):1921–1922.
29. Reid I.R., Hague W., Emberson J. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of a randomised controlled trial. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease. *Lancet.* 2001;357(9255):509–512.
30. Leutner M., Matzhold C., Bellach L. Diagnosis of osteoporosis in statin-treated patients is dose-dependent. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1706–1711.
31. Oryan A., Kamali A., Moshiri A. Potential mechanisms and applications of statins on osteogenesis: Current modalities, conflicts and future directions. *Control Release.* 2015;215:12–24.
32. Hong W., Wei Z., Qiu Z. Atorvastatin promotes bone formation in aged apoE^{-/-} mice through the Sirt1-Runx2 axis. *J Orthop Surg Res.* 2020;15:303.
33. Zhang X., Li J., Zhou X. Simvastatin Decreases Sex Hormone Levels in Male Rats. *Endocr Pract.* 2017;23:175–181.
34. Guldvang A., Hansen C.H., Weisser J.J. Simvastatin decreases steroid production in the H295R cell line and decreases steroids and FSH in female rats. *Reprod Toxicol.* 2015;58:174–183.
35. Bone H.G., Greenspan S.L., McKeever C. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:720–726.