

O efeito do tratamento farmacológico da dislipidemia no metabolismo ósseo: revisão
The effect of pharmacological treatment of dyslipidemia on bone metabolism: review

Adda Cecília Batista de Carvalho¹, Carlos de Almeida Batista Sobrinho², Natalia Toledo Cavalier³,
Vitorino Modesto dos Santos⁴

Resumo

O tratamento farmacológico da dislipidemia mais conhecido consiste no uso de estatinas, as quais apresentam efeito no metabolismo ósseo atuando na redutase da 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A e na proteína morfogenética óssea 2, com aumento de reabsorção óssea. Nessa conduta terapêutica, constata-se um efeito benéfico desses medicamentos sobre a densidade óssea, prevenindo a ocorrência e o agravamento da osteoporose. Este trabalho pretende revisar a literatura acerca do assunto, abrangendo os bancos de dados LILACS, SciELO e PubMed e incluindo artigos em inglês, português e italiano.

Palavras chaves: Dislipidemia, osteoporose, estatina e exercício físico

Abstract

The most well-known pharmacological treatment for dyslipidemia is the use of statins, which have an effect on bone metabolism acting on the reductase of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A and on bone morphogenetic protein 2, with increased bone resorption. In this therapeutic approach, there is a beneficial effect of these drugs on bone density, preventing the occurrence and aggravation of osteoporosis. This paper aims to review the literature on the subject, covering the LILACS, SciELO and PubMed databases and including articles in English, Portuguese and Italian. During the production of the project in 2018, nineteen articles were analyzed and, from a careful selection, were used the ten articles considered most relevant.

Keywords: Dyslipidemia, osteoporosis, statin and physical exercise

¹ Acadêmica do Curso de Medicina da UNICEPLAC, Brasília-DF

² Veterinário do Hospital das Forças Armadas e Docente da UNICEPLAC, Brasília-DF

³ Acadêmica do Curso de Medicina da UNICEPLAC, Brasília-DF

⁴ Professor Adjunto I da UCB e Preceptor do Departamento de Medicina Interna do HFA

Introdução

Osteoporose, do grego (*ostéon*, -oû, *osso*), significa “ossos porosos”. É uma patologia definida por perda da massa óssea padrão tornando os ossos menos resistentes o que propicia o aumento do risco de fraturas. A osteoporose é uma condição que causa mais de 8,9 milhões de fraturas por ano em todo o mundo, de acordo com a Federação Internacional da Osteoporose (IOF). No Brasil, a prevalência da doença é de cerca de 10 milhões de habitantes sendo mais presente em pacientes do sexo feminino. A ocorrência da osteoporose é maior nas sociedades ocidentais e observa-se que a alta taxa de ingestão de proteína e de cloreto de sódio, ou de substâncias similares, pode predispor a doença, porque aumenta a eliminação de cálcio pela urina.¹ Associada a essa condição, destaca-se a importância do estudo de influências externas, no caso a estatina e o sedentarismo, na progressão da doença.

De maneira geral, a massa óssea tem sua taxa aumentada na infância e na adolescência, nesta mais rapidamente. Metade da densidade óssea do adulto é alcançada entre 13 e 19 anos. O pico de massa óssea ocorre perto dos 25 anos de idade. A densidade óssea permanece relativamente estável durante a fase adulta, decrescendo rapidamente em mulheres no

período do climatério. Nos últimos estágios da vida elas continuam a apresentar perda óssea, mas de forma mais lenta se comparada à da menopausa. O nível nutricional, a frequência de atividade física e as taxas hormonais durante a adolescência influenciam no alcance do pico máximo de massa óssea, sendo que esta se apresenta diminuída em indivíduos com nutrição e peso inadequados. No final do desenvolvimento ósseo, sua densidade é determinada pelo nível do pico atingido e pela taxa de perda. Indivíduos com adequada ingestão de cálcio e vitamina D ao longo da vida atingem o pico ótimo de massa óssea e apresentam menor perda.

Corroborando com esse fenômeno, pesquisas mais recentes demonstram que a prática de exercícios físicos intensos pode ocasionar danos musculares, se associados com o uso de estatina. Porém, a atividade física moderada crônica concomitante com tratamento utilizando estatina pode atenuar os efeitos degenerativos e acarretar melhoria funcional muscular.^{2,3}

Além do fator nutricional e da prática de exercícios físicos, a deficiência de esteroides sexuais é um dos fatores etiológicos mais importantes da osteoporose. Após a menopausa, a perda óssea é acelerada em razão da deficiência de estrogênio; e mulheres com menor massa óssea apresentam maior

incidência de fraturas osteoporóticas. A testosterona atua nos homens como o estrogênio nas mulheres, por isso, homens com hipofuncionalidade gonadal apresentam perda óssea acelerada.⁴

Nesse cenário, se destacam fatores que influenciam na fragilidade e também na perda óssea, culminando na ocorrência de osteoporose. Essa instabilidade óssea pode ser determinada pela massa e a microestrutura do osso. Dessa forma, variações no alelo do gene receptor da vitamina D (VDR) têm sido relatadas como responsáveis pela alteração da homeostase de cálcio, com efeitos sobre o tamanho e a densidade óssea. Pacientes com genótipos desfavoráveis - com presença de mutações em sítios específicos para o gene VDR - evoluem com maior número de fraturas e maior perda de massa óssea. Apesar disso, ainda é necessário considerar interações entre gene e idade, gene e ambiente e interação entre diferentes genes na densidade mineral óssea. A existência de interações entre genes VDR e o receptor de estrogênio (ER) associado diretamente com a densidade óssea corrobora com a hipótese de que o melhor esclarecimento dessa interação auxiliaria na manutenção da massa óssea. O estrogênio influencia no metabolismo e no crescimento ósseo, sendo dependente de receptores nucleares. A variação genética no loco ER, como evento único ou

combinado com o gene VDR exerce influência sobre a obtenção e manutenção do pico de massa óssea em mulheres jovens, o que pode ocasionar osteoporose em indivíduos mais suscetíveis. É necessário ressaltar a ligação fisiológica entre o gene ER e a vitamina D em potencial, pois esta regula a enzima P450 aromatase, que modula a disponibilidade do estrogênio ao seu receptor, o que é expresso nos osteoblastos.⁵

Dentre os mecanismos de desenvolvimento da osteoporose, podem ainda ser ressaltadas as influências hormonais da calcitonina. Esta é um hormônio secretado pelas células parafoliculares da tireoide, que inibe a reabsorção osteoclástica do osso e estimula a excreção urinária do cálcio. Estudos que buscaram determinar o papel do gene codificador do receptor da calcitonina (CTR) na densidade mineral óssea, demonstraram que o genótipo heterozigoto foi o mais representado em mulheres normais, como as portadoras de osteoporose. Todavia, mulheres com genótipo recessivo apresentaram menor densidade mineral óssea na região lombar. Em contrapartida, não foram observadas variações significativas na densidade do colo do fêmur. Isso demonstra a importante influência da genética na constituição da massa óssea em sítios com maior proporção de osso trabecular e

igualmente com a especificidade genética para sítios anatômicos.⁵

Outros fatores correlacionados com a densidade óssea são o colágeno e a apolipoproteína E. O colágeno tipo I é a proteína em maior quantidade na matriz óssea, sendo essencial para força esquelética. O gene do colágeno tipo I alfa 1 (COL1A1) está associado com a massa óssea e com uma maior incidência de fraturas, se caracterizando por conter um sítio polimórfico conhecido como Sp1. A apolipoproteína E (APOE) também atua como ligante para receptores de lipoproteínas de baixa densidade, facilitando o transporte intravascular de lipídios e de vitamina K, que é o cofator para formação de resíduos de gama-carboxiglutamato de muitas proteínas da matriz óssea. Sua relação com o aparecimento de fraturas se baseia no fato de alterar a absorção de vitamina K.⁵

Além dos fatores mencionados, destaca-se como objetivo principal deste texto a influência das estatinas no metabolismo ósseo. Esses fármacos possuem estruturas semelhantes à glutaril-coenzima-3-hidroxi-3-metil A inibindo de forma competitiva a enzima HMG CoA redutase, responsável pelo primeiro passo na biossíntese de esterol. As estatinas aprovadas para uso são lovastatina, pravastatina, sinvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina e rosuvastatina. Estas reduzem de

forma efetiva os níveis de colesterol e o risco de doença isquêmica cardíaca e acidentes vasculares encefálicos. Além de modificarem a função endotelial; controlarem a resposta inflamatória, promovem a estabilidade das placas de ateroma preexistentes, inibem a formação de trombos, reduzem a agregação plaquetária, aumentam a quantidade de células de colágeno e de músculo liso e mantém o equilíbrio entre os mecanismos pró-trombóticos e fibrinolíticos. Ao serem utilizadas no tratamento de hiperlipidemia, as estatinas agem sobre a mesma via de bifosfonatos, mas em uma etapa anterior. No que diz respeito à capacidade das estatinas de inibirem a HMG-CoA redutase - enzima chave das vias de síntese de colesterol, bem como no processo de ativação de osteoclastos - diversos estudos sugerem que as estatinas podem ter efeitos terapêuticos importantes conhecidos como pleiotrópicos ou independentes do colesterol, através de outras vias moleculares. Tanto as estatinas hidrofílicas quanto as lipofílicas inibem a HMG-CoA redutase; no entanto, comprovou-se que apenas as lipofílicas induzem a expressão de proteína morfogenética de osso-2 (BMP-2) que promove a diferenciação de células estaminais mesenquimais em osteoblastos e a formação de osso. As estatinas, de forma geral, atuam como

fármacos de efeito duplo: anabólico e de anti-reabsorção óssea.⁶

Objetivo

O presente estudo aborda um assunto pouco explorado no meio acadêmico e de relevância clínica no tratamento da dislipidemia. O projeto buscou delimitar a literatura acerca do tema abordado, apontando as evidências expressivas. Nessa perspectiva, a revisão objetiva analisar a influência das estatinas sobre o metabolismo ósseo no tratamento da dislipidemia, a partir de revisão de literatura.

Casuística e Método

Esta revisão sistemática teve a iniciativa de evidenciar artigos relevantes acerca da influência das estatinas sobre o metabolismo ósseo durante o tratamento de dislipidemia. Como técnica, o levantamento de estudos expressivos sobre o assunto envolveu a leitura, seleção, fichamento e arquivo dos tópicos de interesse para a pesquisa em pauta, a fim de conhecer as contribuições científicas realizadas sobre o assunto.⁷

Foram selecionados artigos a partir do ano de 2001 até o ano de 2017, de forma a abarcar evidências mais recentes.

Para a pesquisa foram utilizados os descritores: dislipidemia, osteoporose, estatina e exercício físico. A busca bibliográfica foi feita durante o segundo semestre do ano de 2018. Adotaram-se os seguintes critérios de inclusão: publicações completas e com aderência temática. No que concerne à aderência temática, o material em sua totalidade foi cuidadosamente selecionado e submetido à análise metódica tipo duplo-cego, por dois indivíduos. Em caso de discrepância no resultado, um terceiro indivíduo decidiu de forma independente.

Através do banco de dados, a sensibilidade de busca identificou dezenove artigos a partir dos descritores, e sete deles foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão já mencionados. Dois foram excluídos durante a análise de conteúdo por não serem relevantes para o estudo em questão.

A análise foi realizada seguindo três etapas: a pré-análise do conteúdo; a exploração do material; e a interpretação dos resultados. A releitura dos artigos permitiu uma metódica seleção de aderência temática e destaque de evidências, como é mostrado na Quadro 1.

Quadro 1. Resultados de estudos sobre metabolismo ósseo e o tratamento farmacológico de dislipidemia com estatinas

Referências	Estudos*	Indivíduos (n)	Protocolos	Variáveis dependentes	Resultados
Shari <i>et al.</i> (2016) ⁸	Randomizado	30 homens	Atorvastatina 20mg/dia	Dislipidemia; idade	Aumento de osteocalcina com uso de atorvastatina
El-Nabarawi <i>et al.</i> (2017) ⁶	Randomizado	42 ratos (fêmeas) 85 mulheres pós-menopausa	Ovariectomia experimental Atorvastatina 20 mg/dia Atorvastatina 40 mg/dia **CMC 1 ml/dia CaCO ₃ 500 mg/dia Vitamina D 800 UI/dia	Ovariectomia; osteoporose Pós-menopausa; osteoporose	Aumento de remodelação óssea Melhor escore T no colo do fêmur pelo DEXA (<i>Dual X-ray absorptiometry</i>) em mulheres com uso de atorvastatina
Hernández <i>et al.</i> (2013) ⁹	Coorte	1.401 mulheres 930 homens	Estatinas (273) Estatinas (227)	Estatinas; sexo	Redução de marcadores de remodelação óssea com uso de estatinas
Chen <i>et al.</i> (2014) ¹⁰	Randomizado	64 homens	Atorvastatina 10 mg/dia	Dislipidemia; osteopenia; idade; sexo	Aumento de densidade óssea, redução de triglicerídeos e de LDL-colesterol
Pelton <i>et al.</i> (2012) ¹¹	Randomizado	Camundongos 14-16 por grupo	Dieta hipocalórica Dieta hipercalórica	Tipo de dieta	Redução de densidade óssea associada à hipercolesterolemia
Hernández <i>et al.</i> (2014) ¹²	Coorte	1.422 mulheres pós-menopausa	25OHD ≤ 20 ng/ml 25OHD > 20 ng/ml e estatina 25OHD ≤ 20 ng/ml e estatina 25OHD > 20 ng/ml	Pós-menopausa; nível sérico de 25OHD, estatina; sexo	Maior densidade óssea em mulheres com níveis mais elevados de 25OHD e utilizando estatina
Farnaghi <i>et al.</i> (2016) ¹³	Randomizado	Camundongos e ratos	Dieta; cirurgia experimental para desestabilizar o joelho	Dieta; deficiência de apolipoproteína-E	Progressão de osteoartrite relacionada com estresse oxidativo mitocondrial mediado por hipercolesterolemia
Staal <i>et al.</i> (2003) ⁴	Randomizado	Coelhos e ratos	Tiroidectomia; uso de cálcio, paratormônio, calcitonina, cerivastatina, outras estatinas	Níveis de calcitonina, cálcio, paratormônio, e HMG-redutase	Estatinas são potentes inibidores de reabsorção óssea osteoclástica
Jiang <i>et al.</i> (2013) ¹⁵	Randomizado	16 homens e 30 mulheres	Sinvastatina 400 mg/dia (9) Exercício físico 45 min/dia, 5 dias/semana (18) Sinvastatina e exercício (19)	Composição corporal; síndrome metabólica ou fatores de risco; marcadores de formação e de reabsorção óssea; densidade óssea	Sinvastatina associada ou não ao exercício físico reduz os níveis de colesterol, mas tem pouco efeito em curto prazo na taxa de renovação óssea
Bjarnason <i>et al.</i> (2001) ¹⁶	Randomizado	68 mulheres pós-menopausa	Fluvastatina 40 mg/dia e vitamina C 500 mg/dia (45) Vitamina C 500 mg/dia (23)	Pós-menopausa; idade; osteoporose; hipercolesterolemia	A reabsorção óssea foi semelhante nos dois grupos; a fluvastatina não causou remodelação óssea na pós-menopausa

*Em todos os estudos houve comparação de grupos. **CMC: carboximetilcelulose.

Resultados e discussão

Os resultados do estudo são apresentados na tabela 1 e ao longo do texto, como forma de esquematizar os dados coletados e as informações relacionadas. A partir de análise sistemática dos artigos selecionados, observa-se uma prevalência de trabalhos demonstrando o potencial terapêutico preventivo das estatinas; além disso, os trabalhos apontando resultados

contraditórios foram de curta duração experimental e realizados há mais tempo. Sendo assim, podem ser ressaltados os resultados que demonstraram o potencial inibitório da estatina sobre a reabsorção osteoclástica e sua capacidade de gerar aumento dos biomarcadores de remodelação óssea, fatores que geram redução de perda óssea.

Tabela 1. Resultados de estudos sobre metabolismo ósseo e o tratamento farmacológico de dislipidemia com estatinas

*Em todos os estudos houve comparação de grupos. **CMC: carboximetilcelulose.

Referências	Estudos*	Indivíduos (n)	Protocolos	Variáveis dependentes	Resultados
Shari <i>et al.</i> (2016) ⁸	Randomizado	30 homens	Atorvastatina 20mg/dia	Dislipidemia; idade	Aumento de osteocalcina com uso de atorvastatina
El-Nabarawi <i>et al.</i> (2017) ⁶	Randomizado	42 ratos (fêmeas) 85 mulheres pós-menopausa	Ovariectomia experimental Atorvastatina 20 mg/dia Atorvastatina 40 mg/dia **CMC 1 ml/dia CaCO ₃ 500 mg/dia Vitamina D 800 UI/dia	Ovariectomia; osteoporose Pós-menopausa; osteoporose	Aumento de remodelação óssea Melhor escore T no colo do fêmur pelo DEXA (<i>Dual X-ray absorptiometry</i>) em mulheres com uso de atorvastatina
Hernández <i>et al.</i> (2013) ⁹	Coorte	1.401 mulheres 930 homens	Estatinas (273) Estatinas (227)	Estatinas; sexo	Redução de marcadores de remodelação óssea com uso de estatinas
Chen <i>et al.</i> (2014) ¹⁰	Randomizado	64 homens	Atorvastatina 10 mg/dia	Dislipidemia; osteopenia; idade; sexo	Aumento de densidade óssea, redução de triglicerídeos e de LDL-colesterol
Pelton <i>et al.</i> (2012) ¹¹	Randomizado	Camundongos 14-16 por grupo	Dieta hipocalórica Dieta hipercalórica	Tipo de dieta	Redução de densidade óssea associada à hipercolesterolemia
Hernández <i>et al.</i> (2014) ¹²	Coorte	1.422 mulheres pós-menopausa	25OHD ≤ 20 ng/ml 25OHD > 20 ng/ml e estatina 25OHD ≤ 20 ng/ml e estatina 25OHD > 20 ng/ml	Pós-menopausa; nível sérico de 25OHD, estatina; sexo	Maior densidade óssea em mulheres com níveis mais elevados de 25OHD e utilizando estatina
Famaghi <i>et al.</i> (2016) ¹³	Randomizado	Camundongos e ratos	Dieta; cirurgia experimental para desestabilizar o joelho	Dieta; deficiência de apolipoproteína-E	Progressão de osteoartrite relacionada com estresse oxidativo mitocondrial mediado por hipercolesterolemia
Staal <i>et al.</i> (2003) ⁴	Randomizado	Coelhos e ratos	Tiroidectomia; uso de cálcio, paratormônio, calcitonina, cerivastatina, outras estatinas	Níveis de calcitonina, cálcio, paratormônio, e HMG-redutase	Estatinas são potentes inibidores de reabsorção óssea osteoclástica
Jiang <i>et al.</i> (2013) ¹⁵	Randomizado	16 homens e 30 mulheres	Sinvastatina 400 mg/dia (9) Exercício físico 45 min/dia, 5 dias/semana (18) Sinvastatina e exercício (19)	Composição corporal; síndrome metabólica ou fatores de risco; marcadores de formação e de reabsorção óssea; densidade óssea	Sinvastatina associada ou não ao exercício físico reduz os níveis de colesterol, mas tem pouco efeito em curto prazo na taxa de renovação óssea
Bjarnason <i>et al.</i> (2001) ¹⁶	Randomizado	68 mulheres pós-menopausa	Fluvastatina 40 mg/dia e vitamina C 500 mg/dia (45) Vitamina C 500 mg/dia (23)	Pós-menopausa; idade; osteoporose; hipercolesterolemia	A reabsorção óssea foi semelhante nos dois grupos; a fluvastatina não causou remodelação óssea na pós-menopausa

Nesse sentido, foram expressivos os resultados protetivos em experimentos utilizando a atorvastatina, sinalizando um potencial significativo a ser estudado mais profundamente em pesquisas futuras. Além disso, Farnaghi *et al.* demonstraram que a hipercolesterolemia é um fator que eleva o estresse oxidativo mitocondrial, gerando um declínio nos fatores de formação óssea;¹³ assim como Pelton *et al.* que explicitaram a relação entre perda óssea e altas taxas de colesterol.¹¹

O mecanismo geral das estatinas, além de reduzir a síntese de colesterol e de mevalonato, diminuindo o risco cardiovascular dos pacientes, se caracteriza por efeitos pleiotrópicos, tais como anti-inflamatórios, vasodilatadores, antioxidantes e anti-apoptose.⁸ Dessa forma, os mecanismos envolvidos no efeito desses fármacos sobre o metabolismo ósseo incluem a redução de proteínas sinalizadoras responsáveis pela atividade dos osteoclastos e um aumento da expressão de BMP-2.⁸ Associando então os efeitos de redução do colesterol e sobre o metabolismo ósseo, observa-se uma possibilidade de tratamento de pacientes osteoporóticos com estatinas, especialmente em mulheres.

Conclusão

Em análise bibliográfica, o estudo permitiu a percepção de que a estatina é a terapia

medicamentosa mais utilizada quando se trata de hiperlipidemia. A revisão se mostrou pertinente ao analisar a realidade atual, com pacientes dependentes do medicamento. Partindo de rigorosa seleção e avaliação da literatura existente em bases de dados, durante essa pesquisa foi possível concluir que a terapia de dislipidemia com estatinas apresenta um efeito caracterizado como protetor sobre o metabolismo ósseo.

A literatura escolhida revelou que, a partir de estudos experimentais, as estatinas são capazes de diminuir a taxa de metabolismo ósseo, principalmente reduzindo a reabsorção óssea, e também de aumentarem a atividade osteogênica. Portanto, estudos adicionais que tenham como foco avaliar influências adicionais às do presente trabalho, como associações com vitamina C ou com outros parâmetros metabólicos, tornam-se relevantes neste contexto.

Referências Bibliográficas

1. SBEM-SP. Conheça os números da osteoporose, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia Regional de São Paulo, 2017. Disponível em <<https://www.sbemsp.org.br/para-o-publico/noticias/116-conheca-os-numeros-da-osteoporose>>. Acesso em: 30 de outubro de 2018.
2. Bonfim MR, Oliveira ASB, Amaral SL, Monteiro HL. Tratamento das dislipidemias com estatinas e exercícios físicos: evidências recentes das respostas

- musculares. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 104(4): 324-32.
3. Meador BM, Huey KA. Statin-associated myopathy and its exacerbation with exercise. *Muscle Nerve.* 2010; 42(4): 469-79.
4. McPhee Stephen J, Ganong William F. *Fisiopatologia da Doença: Uma Introdução à Medicina Clínica.* 5ª edição. Porto Alegre: AMGH, 2011. 651p.
5. Froes NDTC, Pereira E dos S, Negrelli WF. Fatores de risco da osteoporose: prevenção e detecção através do monitoramento clínico e genético. *Acta Ortop Bras.* 2002; 10(1): 52-7.
6. El-Nabarawi N, El-Wakd M, Salem M. Atorvastatin, a double weapon in osteoporosis treatment: an experimental and clinical study. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 1383-91.
7. Ferrari AT. *Metodologia da pesquisa científica.* São Paulo (SP): Mcgraw-Hill do Brasil; 1992.
8. Shari FH. Effect of atorvastatin on bone biochemical markers in dyslipidemic patients. *Iraqi Nat J Nurs Spec.* 2016; 29 (1): 51-62.
9. Hernández JL, Olmos JM, Romaña G, Martinez J, Castillo J, Yezerska I, *et al.* Bone turnover markers in statin users: A population-based analysis from the Camargo Cohort Study. *Maturitas.* 2013; 75 (1): 67-73.
10. Chen ZG, Cai HJ, Jin X, Lu JH, Wang J, Fang NY. Effects of atorvastatin on bone mineral density (BMD) and bone metabolism in elderly males with osteopenia and mild dyslipidemia: a 1-year randomized trial. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014; 59(3): 515-21.
11. Pelton K, Krieder J, Joiner D, Freeman MR, Goldstein SA, Solomon KR. Hypercholesterolemia promotes an osteoporotic phenotype. *Am J Pathol.* 2012; 181(3): 928-36.
12. Hernández JL, Olmos JM, Romaña G, Llorca J, Martínez J, Castillo J, *et al.* Influence of vitamin D status on the effect of statins on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(9): 3304-9.
13. Farnaghi S, Prasadam I, Cai G, Friis T, Du Z, Crawford R, *et al.* Protective effects of mitochondria-targeted antioxidants and statins on cholesterol-induced osteoarthritis. *FASEB J.* 2016; 31(1): 356-67.
14. Staal A, Frith JC, French MH, Swartz J, Güngör T, Harrity TW, *et al.* The ability of statins to inhibit bone resorption is directly related to their inhibitory effect on HMG-CoA reductase activity. *J Bone Miner Res.* 2003; 18(1): 88-96.
15. Jiang J, Boyle LJ, Mikus CR, Oberlin DJ, Fletcher JA, Thyfault JP, *et al.* The effects of improved metabolic risk factors on bone turnover markers after 12 weeks of simvastatin treatment with or without exercise. *Metabolism.* 2014; 63(11): 1398-408.
16. Bjarnason NH, Riis BJ, Christiansen C. The effect of fluvastatin on parameters of bone remodeling. *Osteoporos Int.* 2001; 12(5):380-4.