

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Osteoporose und Atherosklerose:
koinzident, altersassoziiert oder
pathophysiologisch verwandt?**

Kasperk C, Sommer U, Nawroth P

Georgescu C

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2014; 21 (3), 96-101

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Osteoporose und Atherosklerose: koinzident, altersassoziiert oder pathophysiologisch verwandt?

C. Kasperk¹, U. Sommer¹, P. Nawroth¹, C. Georgescu²

Kurzfassung: Die epidemiologischen und klinischen Gemeinsamkeiten zwischen den beiden Volkskrankheiten Osteoporose und Atherosklerose deuten auf einen gemeinsamen pathophysiologischen Zusammenhang. Das erhöhte kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko bei Patienten mit osteoporotischen Knochenbrüchen, die assoziierte Dynamik der Krankheitsverläufe von Osteoporose und Atherosklerose und gemeinsame Risikofaktoren belegen diesen Zusammenhang im klinischen Alltag. Auch Gene und Genprodukte, die bei der Knochenbildung wichtige Funktionen haben, sind in atherosklerotischen Plaques mit entsprechender Hartgewebsbildung ebenso nachweisbar wie im Knochengewebe. Eine physiologische biomechanische Beanspruchung ist wesentlich für einen ausgeglichenen Knochenstoffwechsel und spielt auch in der Gefäßwandbiologie eine wichtige Rolle. Es gibt zahlreiche Hinweise, dass das OPG-RANK-RANKL-System durch die biomechanische Beanspruchung mesenchymaler Gewebe reguliert und dadurch möglicherweise die Hartgewebsbildung im Knochen-

gewebe und in der Gefäßwand beeinflusst wird. Die vorliegenden Beobachtungen belegen eine gemeinsame pathophysiologische Endstrecke der beiden Erkrankungen Osteoporose und Atherosklerose. Die Ursachen für die parallele Entmineralisierung des Knochengewebes bei der Osteoporose und für die atherosklerotische Gefäßwandveränderung bleiben jedoch unklar.

Schlüsselwörter: Osteoporose, Atherosklerose, Altern, Osteoprotegerin, RANK-RANKL

Abstract: Osteoporosis and Atherosclerosis: Ageing-Associated or Pathophysiologically Related Connection? Osteoporosis and atherosclerosis have numerous epidemiological and clinical characteristics in common. Remarkably, cardiovascular mortality in patients with osteoporotic fractures is increased, osteoporotic and atherosclerotic changes have similar clinical dynamics, and both share similar clinical risk factors. Even osteoblastic genes and gene products

like osteoprotegerin and matrix GLA protein, as crucial mediators of bone remodelling, have been observed in mineralizing and bone forming atherosclerotic plaques. In addition, unphysiological biomechanical strain affects bone remodelling thereby jeopardizing bone strength and may also contribute to atherosclerotic plaque formation at areas of increased turbulent blood flow. The OPG-RANK-RANKL system has been shown to be modulated by biomechanical strain and also to be involved in bone and atherosclerotic plaque formation. All these clinical and experimental observations imply that both diseases, osteoporosis and atherosclerosis, have a common pathophysiological path, however, the initial causes for osteoporotic loss of bone density, structure, and strength and apparently associated atherosclerotic changes in the cardiovascular system are not known. **J Miner Stoffwech 2014; 21 (3): 96–101.**

Key words: osteoporosis, atherosclerosis, ageing, osteoprotegerin, RANK-RANKL

■ Gemeinsamkeiten in der Epidemiologie und Genetik von Atherosklerose und Osteoporose

Osteoporose und Atherosklerose treten häufig gemeinsam bei den gleichen Patienten auf und haben eine große Zahl von epidemiologischen, genetischen und klinischen Gemeinsamkeiten, die auf eine übereinstimmende pathophysiologische Endstrecke dieser beiden Volkskrankheiten hindeuten [1, 2]. Ein osteoporotischer Knochenmasseverlust am proximalen Radius oder am Calcaneus mit einer Standardabweichung vom jugendlichen Normkollektiv ist mit einer 1,3-fach erhöhten zerebrovaskulären Mortalität verbunden [3–6]. Eine verminderte Knochenmasse oder eine vorhandene osteoporotische Wirbelkörper- bzw. Schenkelhalsfraktur ist mit einem 7- bzw. 9-fach erhöhten kardiovaskulären Mortalitätsrisiko innerhalb der nächsten 12 Monate verbunden [6–8]. Das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko steigt weiter mit der Zahl der vorhandenen osteoporotischen Wirbelkörperbrüche bei beiden Geschlechtern, insbesondere aber bei Männern [8, 9]. Nicht nur die Zahl der vorliegenden osteoporotischen Wirbelkörperinteraktionen, sondern auch der Grad der Zerstörung der eingebrochenen Wirbelkörper bedeutet eine zusätzliche Vergrößerung des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos [10, 11]. Es besteht auch eine

Beziehung hinsichtlich der Dynamik der Krankheitsverläufe bei Atherosklerose und Osteoporose, indem

1. eine fortschreitende Aortenverkalkung auch mit einem signifikant schneller fortschreitenden osteoporotischen Knochenmasseverlust und einem erhöhten Frakturrisiko im Vergleich zu Patienten ohne Fortschritt der Aortenverkalkung verbunden ist [12–15] und
2. eine beschleunigte Rate des Knochenmasseverlustes mit einem signifikant höheren kardiovaskulären Mortalitätsrisiko einhergeht [16].

An dem polygenetischen Erbgang beider Volkserkrankungen Atherosklerose und Osteoporose besteht kein Zweifel. Genetische Untersuchungen haben gezeigt, dass es eine Reihe von Kandidatengen gibt, deren Genprodukte bei beiden Erkrankungen eine wichtige, den Krankheitsverlauf beeinflussende Rolle spielen. Dies sind z. B. die Gene für den Östrogenrezeptor, für IL-6, Apolipoprotein E, den Kalziumrezeptor, den Glukokortikoidrezeptor, für TGFβ1 und für den IL-1-Rezeptor-Antagonisten [17–27].

■ Gemeinsame Risikofaktoren und Wirkungen von Pharmaka auf die Atherosklerose bzw. Osteoporose

Beide Volkskrankheiten werden durch gleiche Risikofaktoren wie Immobilität, Nikotin und Hyperhomocysteinämie begünstigt [28, 29]. Ein erhöhter Blutdruck ist nicht nur mit einer erhöhten Zahl zerebrovaskulärer Ereignisse, sondern auch mit einem signifikant beschleunigten Knochenmasseverlust im Vergleich zu normotonen Vergleichsgruppen assoziiert [30].

Eingelangt am 9. Jänner 2014; angenommen am 31. März 2014

Aus der ¹Innere Medizin I und Klinischen Chemie, Medizinische Universitätsklinik Heidelberg, Deutschland; dem ²Department of Endocrinology, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Rumänien

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Dr. Christian Kasperk, Innere Medizin I und Klinische Chemie, Medizinische Universitätsklinik Heidelberg, D-69120 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410; E-Mail: christian.kasperk@med.uni-heidelberg.de

Hierbei ist unklar, ob ein erhöhter renaler Kalziumverlust oder ein sekundärer Hyperparathyreoidismus eine zentrale Rolle spielt [31, 32]. Bemerkenswerterweise steht sowohl das Atherosklerose- als auch das Osteoporoserisiko mit dem Vitamin-D-Rezeptor-Polymorphismus BsmI (BB) im Zusammenhang [33]. Calcitriol fördert bei BB die atherosklerotische Gefäßverkalkung der Media, wobei dieser Vorgang nach Calcitriolentzug reversibel ist [34]. Pathophysiologisch aufschlussreich ist auch die Beobachtung, dass die Verläufe beider Erkrankungen von gleichen Pharmaka beeinflusst werden, was seit Langem von den Östrogenen und seit > 10 Jahren auch von den Statinen bekannt ist [35–43]. Auch die den Knochenabbau hemmenden Bisphosphonate beeinflussen atherosklerotische Veränderungen, indem die Intima-media-Dicke unter einer Bisphosphonattherapie reduziert wird [44, 45]. Auch Immunsuppressiva beeinflussen die Osteoprotegerinexpression in osteoblastären und Gefäßmuskelzellen [46].

■ Parallelen bei Knochenbildung und atherosklerotischer Verkalkung und bei der Rolle von Makrophagen bei Osteoporose und Atherosklerose

Bei der Knochenbildung, aber auch bei den atherosklerotischen Hartgewebsbildungen in den Gefäßwänden sind die Moleküle Osteoprotegerin (OPG), BMP2, BMP7, Osteopontin [47, 48] und Osteocalcin beteiligt [12, 49–56]. Glatte Gefäßmuskelzellen können in einem geeigneten Nährmedium zur Mineralbildung angeregt werden [57, 58], wobei TGF β 1 und 25-OH-Cholesterin besonders wirksam die *In-vitro*-Mineralbildung von aortalen Mediazellen fördern [56]. Auch 17 β -Östradiol stimuliert in aortalen, glatten Gefäßmuskelzellen die Aktivität der alkalischen Phosphatase, die Osteocalcinbildung, die *In-vitro*-Mineralisation und somit die osteoblastäre Differenzierung [59]. Bemerkenswert ist auch die Beobachtung, dass 1,25-Dihydroxycholecalciferol neben der bekannten Rolle bei der Regulation des Kalziumstoffwechsels und der Knochenbildung auch wichtige Funktionen bei der Regulation der Gefäßfunktionen und des Blutdrucks hat [34, 60–62].

Monozyten, Makrophagen, Schaumzellen und Osteoklasten sind myelogenetischer Herkunft. Folglich führt eine Hemmung der Ausreifung von Monozyten durch einen genetischen Defekt bei Mäusen des für die Makrophagenausreifung notwendigen M-CSF (Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor) durch den Mangel an Osteoklasten zu einer Osteopetrose. Andererseits sind diese so genannten *op*-Mäuse fast resistent gegenüber der Entwicklung einer Atherosklerose [63, 64].

■ Gemeinsame molekulare und pathophysiologische Befunde bei Atherosklerose und Osteoporose – die Rolle von OPG

Erste molekulare Hinweise auf eine gemeinsame Pathophysiologie von Osteoporose und Atherosklerose sind aus Beobachtungen bei gendefizienten Mäusen ableitbar. Matrix-GLA-Protein-Knockout^(-/-) Mäuse zeigen ausgedehnte vaskuläre Verkalkungen, Verkalkungen der Knorpelmatrix und eine Os-

teopenie [65]. Eine Mutation des Klotho-Gens bei Mäusen führt zu einer ausgeprägten Gefäßverkalkung, einer Störung der endovaskulären Stickoxydproduktion und damit einer endothelialen Dysfunktion. Gleichzeitig entwickeln die Klotho-mutierten Mäuse eine Low-turnover-Osteoporose bei erhöhten Serum-OPG-Spiegeln [66, 67]. Erhöhte OPG-Spiegel korrelieren klinisch mit dem Schweregrad einer koronaren Herzerkrankung [68] und OPG und RANKL kolokalisieren in den Gefäßwänden bei der Atherosklerose sowie bei der Mönckeberg-Sklerose [69, 70].

OPG^(-/-)-Mäuse entwickeln ebenfalls frühzeitig eine schwere Osteoporose sowie Gefäßverkalkungen überwiegend an der Aorta sowie an den Nierenarterien [71], wobei die transgene Applikation von OPG in OPG-defizienten Mäusen die atherosklerotischen Gefäßverkalkungen verhindert [72]. Vitamin-D₃- oder Warfarin-induzierte arterielle Verkalkungen in Ratten lassen sich ebenfalls durch eine OPG-Behandlung verhindern [45, 73]. OPG wird von mesenchymalen Zellen (Osteoblasten, glatte Gefäßmuskelzellen, Endothelzellen) gebildet und regelt autokrin, im Sinne eines Überlebensfaktors, den Zellstoffwechsel dieser Zellen [74]. Die Serumspiegel für OPG korrelieren mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität sowie mit einem beschleunigten Knochenstoffwechsel bei Patienten mit einer schweren Osteoporose [5, 75], was einer insuffizienten Gegenregulation gegen eine fortschreitende Atherosklerose bzw. Osteoporose entspricht.

Zudem wird sowohl der Knochen- als auch der Gefäßwandstoffwechsel durch die Serumspiegel von Phosphat und Osteopontin direkt beeinflusst [76–78].

■ Bedeutung des RANK-RANKL-Systems bei Osteoporose und Atherosklerose

Das von OPG modulierte RANK-RANKL-System besitzt eine zentrale Rolle bei der Regulation mesenchymaler, kalzifizierender Stoffwechselprozesse unter Beteiligung von Makrophagen.

Knochenumbau (Remodelling) und die Rolle von OPG im RANK-RANKL-System

Der durch biomechanische Kräfte getriggerte, permanente Knochenumbau und die dadurch permanente Erneuerung des Skelettsystems werden durch die Ausdifferenzierung von hämatopoetischen Stammzellen zu Osteoklasten eingeleitet, was nur in Anwesenheit der Zytokine RANKL (Rezeptor-Aktiva-tor von NF κ B-Ligand) und M-CSF erfolgt [69, 79]. RANKL wird von osteoblastären Zellen als membranständiger Faktor gebildet bzw. von T-Lymphozyten sezerniert. Die Bindung von RANKL an den membranständigen RANK der hämatopoetischen Stammzellen ermöglicht deren Ausdifferenzierung zu reifen Osteoklasten, was auch bei entzündlichen Prozessen und beim assoziierten Knochenabbau eine Rolle spielt [80–82]. RANKL ist die gemeinsame Endstrecke an osteoblastären Zellen aller den Knochenabbau beeinflussenden Peptide und Hormone, da die osteoblastäre RANKL-Genexpression durch PTH, Glukokortikoide, 1,25-OH₂-Vitamin D₃, PGE₂, IL-1, IL-6 und TNF α und dadurch schließlich der osteoklastäre Knochenabbau stimuliert wird [83, 84]. Möglicherweise wird die RANKL-Expression auch durch Viren beeinflusst [85].

OPG wird von osteoblastären, Knochenmarksstroma-, Endothel- und vaskulären Glattmuskelzellen gebildet und bindet zirkulierendes und membranständiges RANKL, wodurch die RANKL-RANK-vermittelten Wirkungen blockiert werden [86, 87]. Eine OPG-Überexpression in einem transgenen Mausmodell führt daher zu einer Osteoporose [88] und ein OPG-Mangel zu einer Osteoporose [89]. Peptide und Hormone, die die OPG-Bildung beeinflussen, haben daher eine hemmende Wirkung auf den Knochenabbau, wenn die OPG-Bildung gefördert wird (z. B. durch Vitamin D, Östrogene, BMP2, TGF β), und besitzen eine stimulierende Wirkung auf die Knochenresorption, wenn die OPG-Bildung gehemmt wird (z. B. durch PTH, Glukokortikoide, PGE2) [90–93].

Gefäßwandstoffwechsel und die Rolle von OPG im RANK-RANKL-System

OPG wird von glatten Gefäßmuskelzellen und Endothelzellen gebildet, während RANKL nur in kalzifizierenden Gefäßwandläsionen nachgewiesen wurde [72, 74, 94]. OPG^(-/-)-Mäuse entwickeln neben einer Osteoporose auch eine Atherosklerose, die durch eine permanente OPG-Überexpression verhindert werden kann [71, 72]. RANKL stimuliert die Neovaskulogenese in der Gefäßwand, die Bildung von alkalischer Phosphatase und die Aktivität des osteoblastären Transkriptionsfaktors Cbfa1 in glatten Gefäßmuskelzellen [95]. In der atherosklerotisch veränderten Gefäßwand nimmt die OPG-Genexpression ab, während die Genexpression von alkalischer Phosphatase und für den knochenzelltypischen Transkriptionsfaktor Cbfa1 zunimmt [96]. Offenbar schützt ortständig gebildetes OPG in der Gefäßwand vor atherosklerotischen Hartgewebsbildungen, die wesentlich mit dem Auftreten von RANKL verbunden sind. Dabei bleibt unklar, ob das Auftreten der RANKL-Genexpression in der Gefäßwand Ursache oder Folge des atherosklerotischen Gefäßwandumbaus ist [57, 72, 97, 98]. VEGF stimuliert auch die RANK-Expression in Endothelzellen, was dann zusammen mit einer VEGF-induzierten Angiogenese erfolgt [99].

Eine Erklärung für das Auftreten von RANKL in atherosklerotisch veränderten Gefäßwänden könnte eine vermehrte Bildung von TGF β liefern. Der ubiquitäre Wachstumsfaktor TGF β hat gegensätzliche Wirkungen auf Knochen- und Endothelzellen. TGF β hemmt in Endothelzellen die OPG- und stimuliert die RANKL-Bildung, während TGF β in osteoblastären Zellen die OPG-Bildung stimuliert und die RANKL-Bildung hemmt [46, 100, 101]. Diese Beobachtung ist vereinbar mit einer die Bildung von Hartgewebe fördernden Rolle von TGF β , sowohl im Knochengewebe als auch in der Gefäßwand.

■ Regelung von OPG durch mechanischen Stress: Rolle des Integrins $\alpha\beta 3$

Knochenzellen und mechanischer Stress

Mechanische Kräfte bewirken eine Deformierung des Knochengewebes, wobei durch intraossäre Flüssigkeitsverschiebungen Scherkräfte an Zellmembranen und Zugbelastungen an den filamentären Verankerungen (Integrinen) der Knochenzellen und der osteozytären Ausläufer auftreten [102, 103]. Laminare Flüssigkeitsströmungen und somit Scherkräfte an osteoblastären Zellmembranen beeinflussen den Knochenzell-

stoffwechsel durch Stimulation der Prostaglandinsynthesebildung und dadurch der PGE2-Produktion, wobei PGE2 die osteoblastäre Knochenbildung über den Signalweg Proteinkinase C und ERK1/2 fördert [104, 105]. Zudem wird auch die osteoblastäre Apoptose durch die an der Zellmembran angreifenden Scherkräfte über eine vermehrte Bcl-2-Genexpression gehemmt [106].

Die Rolle von Zugbelastungen an den Adhäsionsmolekülen von Knochenzellen bei der Modulation des Knochenzellstoffwechsels ist seit Langem bekannt [107–110]. Zugbelastungen an osteoblastären Zellen werden durch Integrine mediert, die einen direkten Kontakt zwischen der Matrix und dem osteoblastären Zytoskelett vermitteln [111]. Integrine sind daher die molekularen Strukturen, über die Zugbelastungen an osteoblastären Zellen auf intrazelluläre Strukturen übertragen werden [112–114]. Die häufigsten Integrine bei Knochen- (und auch bei Endothel-) zellen sind der Fibronectin- ($\alpha 5\beta 1$ -Integrin) und der Vitronectinrezeptor ($\alpha v\beta 3$ -Integrin), die eine direkte Verbindung zwischen Proteinen (z. B. Fibronectin und Osteopontin) der extrazellulären Matrix und dem Zytoskelett vermitteln. Der intrazelluläre Kontakt zwischen dem zytoplasmatischen Anteil der Integrine und den Mikrofilamenten des Zytoskeletts wird über eine Reihe von Proteinen vermittelt, wie z. B. Talin und Paxillin, wobei auch die Focal Adhesion Kinase (FAK) ein Bestandteil dieser Verbindungen zwischen Integrinen und Zytoskelett ist [107, 115].

Osteoanabole Effekte mechanischer Belastung werden (auch) durch modulierende Effekte auf die OPG-Synthese vermittelt. Tatsächlich verstärken definierte Zugbelastungen an osteoblastären Zellen die OPG-Expression und hemmen die RANKL-Genexpression, was durch die Aktivierung der p38-MAP-Kinase vermittelt wird [109, 114]. Mitogene Wirkungen einer Zugbelastung an Integrinen des osteoblastären ROS17/2.8-Zellsystems werden durch die Phosphorylierung der FAK und der ERK2 vermittelt [116, 117]. In menschlichen osteoblastären Zellen bewirken zyklische Zugbelastungen an $\alpha 5\beta 1$ -Integrinen eine Phosphorylierung der FAK, eine Aktivierung von MAP-Kinasen und eine erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration, die sich intrazellulär zunächst unmittelbar in der zytoplasmatischen Umgebung der Integrine nachweisen lässt [103, 109, 118].

Das Integrin $\alpha v\beta 3$ besitzt eine zentrale Rolle bei der Regulierung des osteoblastären Zellstoffwechsels, da dessen Synthese einerseits durch den osteotropen Wachstumsfaktor BMP-2 gefördert, andererseits aber auch die Wirkung von BMP-2 durch die Interaktion von $\alpha v\beta 3$ mit den Liganden Osteopontin, Vitro- und Fibronectin der Knochenmatrix verstärkt wird [115, 119]. Die $\alpha v\beta 3$ -Fibronectin-Interaktion aktiviert den Ras/Raf/MAPKK/ERK-Signalweg und stimuliert die osteoblastäre Zellproliferation [120]. Depolarisierende Membraneffekte einer mechanischen Zugbelastung an $\alpha v\beta 3$ -Integrinen lassen sich durch αv -Antikörper verhindern, sodass $\alpha v\beta 3$ -Integrine auch an elektrophysiologischen Wirkungen durch mechanische Belastungen auf osteoblastäre Zellen beteiligt sind [121]. Immobilisation von Knochengewebe reduziert die osteoblastäre Expression des $\alpha v\beta 3$ -Gens [122]. Diese Beobachtungen belegen die wichtige Rolle des $\alpha v\beta 3$ -Integrin-Gens für die Mechanoperzeption des Knochengewebes und für den Knochenstoffwechsel.

Endothelzellen und mechanischer Stress

Scherkräfte durch Flüssigkeitsströme beeinflussen auch den Endothelzellstoffwechsel, weshalb lokal auftretende turbulente Strömungen, z. B. an Gefäßaufzweigungen, zur Bildung atherosklerotischer Gefäßwandveränderungen prädisponieren [50, 123–127]. An Stellen mit turbulentem Blutfluss werden in Endothelzellen BMP-4 und die Makrophagen-Adhäsionsmoleküle VCAM-1 und ICAM-1 vermehrt gebildet, was zur Initiierung eines lokalen entzündlichen Prozesses in der Gefäßwand unter Beteiligung von NFκB führt [128]. Osteoblastäre Zellen exprimieren ebenfalls die Gene für BMP-4, ICAM-1 und VCAM-1, deren Aktivierung durch Adhäsion an T-Zellen die IL-6- und die IL-1β-Sekretion und somit die Knochenresorption stimuliert [129], wobei unklar ist, ob Scherkräfte auch die osteoblastäre BMP-4-, ICAM-1- und VCAM-1-Bildung beeinflussen.

In Endothelzellen übernehmen die Peptide PECAM-1, VADherin und VEGFR2 wichtige Rollen bei der Mechanoperzeption, wodurch Src bzw. die Phosphatidylinositol-3-OH-Kinase und schließlich NFκB aktiviert werden, wenn Zugkräfte an den endothelialen, transmembranären Adhäsionsmolekülen wie z. B. dem Integrin αvβ3 ansetzen [130, 131]. Zugbelastungen an endothelialen αvβ3-Integrinen regulieren auch die intrazellulären Kalziumkonzentrationen [132], wobei nicht geklärt ist, ob Scher- oder Zugkräfte an Endothelzellen die OPG-Bildung beeinflussen.

OPG hat osteoprotektive Wirkungen im Knochengewebe und verhindert die Mineralbildung an der Gefäßwand. Definierte mechanische Kräfte stimulieren die OPG-Bildung in osteoblastären Zellen. Bekannt ist auch, dass supraphysiologische physikalische Kräfte das Knochen- und Gefäßwandgewebe schädigen (Stressfrakturen bzw. atherosklerotische Plaquebildung an Gefäßverzweigungen mit turbulenter Strömung). Wir postulieren eine biphasische Wirkung mechanischer Kräfte auf die OPG-Genexpression im Knochengewebe und im Endothel der Gefäßwand. Während physiologische Kräfte bis zu einem Schwellenwert die OPG-Bildung fördern, hemmen supraphysiologische, „überschwellige“ Kräfte die OPG-Bildung. Das führt dann zu einem lokalen OPG-Mangel im Knochengewebe und hat in der Gefäßwand lokal begrenzt ein Überwiegen des Einflusses von RANKL zur Folge. Konsekutiv tritt dann eine vermehrte lokale Knochenresorption bzw. eine lokal begrenzte Stimulierung der osteoblastären Ausdifferenzierung von Gefäßwandzellen ein.

Zusammenfassend weisen die hier vorgestellten epidemiologischen, klinischen, tierexperimentellen, zellbiologischen und molekularen Beobachtungen eindeutig auf eine gemeinsame pathophysiologische Endstrecke von Osteoporose und Atherosklerose hin. Allerdings erklären bisher weder die epidemiologischen Zusammenhänge noch die artifiziellen *In-vitro*- und Mutanten-Systeme die kausalen molekularen Mechanismen, die für eine parallele Entmineralisierung im Knochengewebe und eine atherosklerotische Gefäßwandveränderung verantwortlich sind.

■ Danksagung

Dieses Manuskript wurde ermöglicht durch die Unterstützung der Familie Havemann, Berlin.

■ Relevanz für die Praxis

Die beiden Volkskrankheiten Osteoporose und Atherosklerose haben eine große Zahl an epidemiologischen, klinischen, aber auch experimentellen Gemeinsamkeiten, die auf eine gemeinsame pathophysiologische Endstrecke hindeuten. Die Betreuung der Patienten mit Osteoporose oder Atherosklerose beinhaltet daher stets auch die individuelle Beachtung des Risikoprofils bzgl. der anderen Volkserkrankung. Inwiefern sich daraus therapeutische Ansätze in der Zukunft ableiten lassen, bleibt ungewiss, da die jeweils zugrunde liegenden Ursachen für beide Erkrankungen unklar bleiben.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur:

- Demer LL. A skeleton in the atherosclerosis closet. *Circulation* 1995; 92: 2029–32.
- Demer LL. Vascular calcification and osteoporosis: inflammatory responses to oxidized lipids. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 737–41.
- Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, et al. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1991; 338: 355–8.
- Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, et al. Association between low bone density and stroke in elderly women. The study of osteoporotic fractures. *Stroke* 1993; 24: 940–6.
- Browner WS, Lui LY, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 631–7.
- Fisher ES, Baron JA, Malenka DJ, et al. Hip fracture incidence and mortality in New England. *Epidemiology* 1991; 2: 116–22.
- Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000; 11: 556–61.
- von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999; 106: 273–8.
- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353: 878–82.
- Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Jones G, et al. Asymptomatic vertebral deformity as a major risk factor for subsequent fractures and mortality: a long-term prospective study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1349–55.
- Tanko LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1912–20.
- Fitzpatrick LA, Turner RT, Ritman ER. Endochondral bone formation in the heart: a possible mechanism of coronary calcification. *Endocrinology* 2003; 144: 2214–9.
- Bagger YZ, Tanko LB, 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: 598–605.
- Hak AE, Pols HA, van Hemert AM, 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: 1926–31.
- Vogt MT, San Valentin R, Forrest KY, et al. Bone mineral density and aortic calcification: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 140–5.
- Kado DM, Browner WS, Blackwell T, et al. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1974–80.
- Basso F, Lowe GD, Rumley A, et al. Interleukin-6 174G>C polymorphism and risk of coronary heart diseases in west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 599–604.
- Cauley JA, Zmuda JM, Yaffe K, et al. Apolipoprotein E polymorphism: A new genetic marker of hip fracture risk – The Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1175–81.
- Eckstein M, Vered I, Ish-Shalom S, et al. Vitamin D and calcium-sensing receptor genotypes in men and premenopausal women with low bone mineral density. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 340–4.
- Ferrari SL, Garneo P, Emond S, et al. A functional polymorphic variant in the interleukin-6 gene promoter associated with low bone resorption in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 196–201.
- Huizenga NA, Koper JW, De Lange P, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 83: 144–51.
- Keen RW, Snieder H, Molloy H, et al. Evidence of association and linkage disequilibrium between a novel polymorphism in the transforming growth factor beta 1 gene and hip bone mineral density: A Study of female twins. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 48–54.
- Kobayashi S, Inoue S, Hosoi T, et al. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 306–11.
- Langdahl BL, Lokke E, Carstensen M, et al. Osteoporotic fractures and associated with an 86-base pair repeat polymorphism in the interleukin-1-receptor antagonist gene but not with polymorphisms in the interleukin-1beta gene. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 402–14.
- Lu H, Higashikata T, Inazu A, et al. Association of estrogen receptor-alpha gene poly-

- morphisms with coronary artery diseases in patients with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 817–23.
26. Mahley RW, Tall SC Jr. Apolipoprotein E, far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000; 1: 507–37.
27. Yamada Y. Association of polymorphisms of the transforming growth factor-beta1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 765–71.
28. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, et al. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia: an effect reversible with vitamin C therapy. *Circulation* 1999; 99: 1156–60.
29. Meleady RA, Graham IM. Homocysteine and vascular disease: nature or nurture? *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 233–7.
30. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, et al. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet* 1999; 354: 971–5.
31. MacGregor GA, Cappuccio FP. The kidney and essential hypertension: a link to osteoporosis? *J Hypertens* 1993; 11: 781–5.
32. McCarron DA, Pingree PA, Rubin RJ, et al. Enhanced parathyroid function in essential hypertension: a homeostatic response to a urinary calcium leak. *Hypertension* 1980; 2: 162–8.
33. Kammerer CM, Dualan AA, Samollow PB, et al. Bone mineral density, carotid artery intimal medial thickness, and the vitamin D receptor Bsm1 polymorphism in Mexican American women. *Calcif Tissue Int* 2004; 75: 292–8.
34. Bas A, Lopez I, Perez J, et al. Reversibility of calcitriol-induced medial artery calcification in rats with intact renal function. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 484–90.
35. Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286: 1946–9.
36. Walsh BW, Paul S, Wild RA, et al. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 214–8.
37. Ruiz-Sanz JI, Navarro R, Martinez R, et al. 17beta-estradiol affects in vivo the low density lipoprotein composition, particle size, and oxidizability. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 391–7.
38. Maeda T, Kawane T, Horiuchi N. Statins augment vascular endothelial growth factor expression in osteoblastic cells via inhibition of protein prenylation. *Endocrinology* 2003; 144: 681–92.
39. Gutierrez GE, Lalka D, Garrett IR, et al. Transdermal application of lovastatin to rats causes profound increases in bone formation and plasma concentrations. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1033–42.
40. Ravn P, Hetland ML, Overgaard K, et al. Premenopausal and postmenopausal changes in bone mineral density of the proximal femur measured by dual-energy X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1975–80.
41. van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, et al. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996; 347: 714–8.
42. Schoofs MW, Sturkenboom MC, van der Klift M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1525–30.
43. Viereck V, Grundker C, Blaschke S, et al. Atorvastatin stimulates the production of osteoprotegerin by human osteoblasts. *J Cell Biochem* 2005; 96: 1244–53.
44. Koshiyama H, Nakamura Y, Tanaka S, et al. Decrease in carotid intima-media thickness after 1-year therapy with etidronate for osteopenia associated with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2793–6.
45. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 21: 817–24.
46. Hofbauer LC, Shui C, Riggs BL, et al. Effects of immunosuppressants on receptor activator of NF-kappaB ligand and osteoprotegerin production by human osteoblastic and coronary artery smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 334–9.
47. Speer MY, McKee MD, Guldberg RE, et al. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo. *J Exp Med* 2002; 196: 1047–55.
48. Hofbauer LC, Schrader J, Niebergall U, et al. Interleukin-4 differentially regulates osteoprotegerin expression and induces calcification in vascular smooth muscle cells. *Thromb Haemost* 2006; 95: 708–14.
49. Bostrom K, Watson KE, Horn S, et al. Bone morphogenic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993; 91: 1800–9.
50. Davies MR, Lund RJ, Hruska KA. BMP-7 is an effective treatment of vascular calcification in a murine model of atherosclerosis and chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1559–67.
51. Golledge J, McCann M, Mangan S, et al. Osteoprotegerin and osteopontin are expressed at high concentrations within symptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke* 2004; 35: 1636–41.
52. 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: 2814–20.
53. Matsui Y, Rittling SR, Okamoto H, et al. Osteopontin deficiency attenuates atherosclerosis in female apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1029–34.
54. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Osteopontin is expressed in human aortic vulvar lesions. *Circulation* 1995; 92: 2163–8.
55. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, et al. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 93: 2393–402.
56. Watson KE, Bostrom K, Ravindranath R, et al. TGF-beta 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify. *J Clin Invest* 1994; 93: 2106–13.
57. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, et al. Parathyroid hormone-related peptide as a local regulator of vascular calcification. Its inhibitory action on in vitro calcification by bovine vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1135–42.
58. Shioi A, Nishizawa Y, Jono S, et al. Beta-glycerophosphate accelerates calcification in cultured bovine vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 2003–9.
59. Balica M, Bostrom K, Shin V, et al. Calcifying subpopulation of bovine aortic smooth muscle cells is responsive to 17 beta-estradiol. *Circulation* 1997; 95: 1954–60.
60. Carthy EP, Yamashita W, Hsu A, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and rat vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension* 1989; 136: 954–9.
61. Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229–38.
62. Mitsuhashi T, Morris RC Jr, Ives HE. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates growth of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1991; 87: 1889–95.
63. Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, et al. Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice. *Am J Pathol* 1997; 150: 1687–99.
64. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, et al. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 8264–8.
65. Luo G, Ducy P, McKee MD, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 386: 78–81.
66. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45–51.
67. Nakamura T, Saito Y, Ohyama Y, et al. Production of nitric oxide, but not prostacyclin, is reduced in klotho mice. *Jpn J Pharmacol* 2002; 89: 149–56.
68. Jono S, Ikari Y, Shioi A, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation* 2002; 106: 1192–4.
69. Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med* 2001; 79: 243–53.
70. Schoppet M, Al-Fakhri N, Franke FE, et al. Localization of osteoprotegerin, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand in Monckeberg's sclerosis and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4104–12.
71. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260–8.
72. Min H, Morony S, Sarosi I, et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 2000; 192: 463–74.
73. Price PA, June HH, Buckley JR, et al. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 21: 1610–6.
74. Malyankar UM, Scatena M, Suchland KL, et al. Osteoprotegerin is an alpha beta 3-induced, NF-kappa B-dependent survival factor for endothelial cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 20959–62.
75. Yano K, Tsuda E, Washida N, et al. Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 518–27.
76. Giachelli CM, 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: 1686–96.
77. Giachelli CM. Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S300–S304.
78. Giachelli CM, Speer MY, Li X, et al. Regulation of vascular calcification: roles of phosphate and osteopontin. *Circ Res* 2005; 96: 717–22.
79. Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM. RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 795–823.
80. Coope HJ, Atkinson PG, Huhse B, et al. CD40 regulates the processing of NF-kappaB2 p100 to p52. *Embo J* 2002; 21: 5375–85.
81. Crotti T, Smith MD, Hirsch R, et al. Receptor activator NF kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. *J Periodontol Res* 2003; 38: 380–7.
82. Stolina M, Adamu S, Ominsky M, et al. RANKL is a marker and mediator of local and systemic bone loss in two rat models of inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1756–65.
83. Krishnan V, Moore TL, Ma YL, et al. Parathyroid hormone bone anabolic action requires Cbfa1/Runx2-dependent signalling. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 423–35.
84. Wada T, Nakashima T, Oliveira-dos-Santos AJ, et al. The molecular scaffold Gab2 is a crucial component of RANK signaling and osteoclastogenesis. *Nat Med* 2005; 11: 394–9.
85. Ross FP. RANKING the importance of measles virus in Paget's disease. *J Clin Invest* 2000; 105: 555–8.
86. Tan KB, Harrop J, Reddy M, et al. Characterization of a novel TNF-like ligand and recently described TNF ligand and TNF receptor superfamily genes and their constitutive and inducible expression in hematopoietic and non-hematopoietic cells. *Gene* 1997; 204: 35–46.
87. Yun T, Chaudhary PM, Shu GL, et al. OPG/FDCR-1, a TNF receptor family member, is expressed in lymphoid cells and is up-regulated by ligating CD40. *J Immunol* 1998; 161: 6113–21.
88. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309–19.
89. Mizuno A, Amizuka N, Irie K, et al. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 247: 610–5.
90. Boerckoe I, Schairer HU, Sommer U, et al. Glucocorticoids regulate the expression of the human osteoblastic endothelin A receptor gene. *J Exp Med* 1998; 188: 1563–73.
91. Haynes DR, Barg E, Crotti TN, et al. Osteoprotegerin expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies and osteoarthritis and normal controls. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 123–34.
92. Makhlf HA, Mueller SM, Mizuno S, et al. Age-related decline in osteoprotegerin expression by human bone marrow cells cultured in three-dimensional collagen sponges. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268: 669–72.
93. Nakagawa N, Yasuda H, Yano K, et al. Basic fibroblast growth factor induces osteoclast formation by reciprocally regulating the production of osteoclast differentiation factor and osteoclastogenesis inhibitory factor in mouse osteoblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 265: 158–63.
94. Zhang J, Fu M, Myles D, et al. PDGF induces osteoprotegerin expression in vascular smooth muscle cells by multiple signal pathways. *FEBS Lett* 2002; 521: 180–4.
95. Collett GD, Canfield AE. Angiogenesis and pericytes in the initiation of ectopic calcification. *Circ Res* 2005; 96: 930–8.
96. Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, et al. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 489–94.
97. Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic

- valve calcification. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36: 57–66.
98. Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, et al. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1024–8.
99. Min JK, Kim YM, Kim YM, et al. G. Vascular endothelial growth factor up-regulates expression of receptor activator of NF-kappa B (RANK) in endothelial cells. Concomitant increase of angiogenic responses to RANK ligand. *J Biol Chem* 2003; 278: 39548–57.
100. Ishida A, Fujita N, Kitazawa R, et al. Transforming growth factor-beta induces expression of receptor activator of NF-kappa B ligand in vascular endothelial cells derived from bone. *J Biol Chem* 2002; 277: 26217–24.
101. Walsh MC, Choi Y. Biology of the TRANCE axis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14: 251–63.
102. Han Y, Cowin SC, Schaffler MB, et al. Mechanotransduction and strain amplification in osteocyte cell processes. *PNAS* 2004; 101: 16689–94.
103. Lin TH, Aplin AE, Shen Y, et al. Integrin-mediated activation of MAP kinase is independent of FAK: evidence for dual integrin signaling pathways in fibroblasts. *J Cell Biol* 1997; 136: 1385–95.
104. Ghayor C, Rey A, Caverzasio J. Prostaglandin-dependent activation of ERK mediates cell proliferation induced by transforming growth factor beta in mouse osteoblastic cells. *Bone* 2005; 36: 93–100.
105. Klein-Nulend J, Burger EH, Semeins CM, et al. Pulsating fluid flow stimulates prostaglandin release and inducible prostaglandin G/H synthase mRNA expression in primary mouse bone cells. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 45–51.
106. Bakker A, Klein-Nulend J, Burger E. Shear stress inhibits while disuse promotes osteocyte apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 320: 1163–8.
107. Crowley E, Horwitz AF. Tyrosine phosphorylation and cytoskeletal tension regulate the release of fibroblast adhesions. *J Cell Biol* 1995; 131: 525–37.
108. Kobayashi Y, Hashimoto F, Miyamoto H, et al. Force-induced osteoclast apoptosis in vivo is accompanied by elevation in transforming growth factor beta and osteoprotegerin expression. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1924–34.
109. Liegibel UM, Sommer U, Tomakidi P, et al. Concerted action of androgens and mechanical strain shifts bone metabolism from high turnover into an osteoanabolic mode. *J Exp Med* 2002; 196: 1387–92.
110. Liegibel UM, Sommer U, Bundschuh B, et al. Fluid shear of low magnitude increases growth and expression of TGFbeta1 and adhesion molecules in human bone cells in vitro. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 356–63.
111. Gronthos S, Stewart K, Graves SE, et al. Integrin expression and function on human osteoblast-like cells. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1189–97.
112. Chicurel ME, Chen CS, Ingber DE. Cellular control lies in the balance of forces. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 232–9.
113. Giancotti FG, Ruoslahti E. Integrin signaling. *Science* 1999; 285: 1028–32.
114. Katsumi A, Orr AW, Tzima E, et al. Integrins in mechanotransduction. *J Biol Chem* 2004; 279: 12001–4.
115. Wozniak M, Fausto A, Carron CP, et al. Mechanically strained cells of the osteoblast lineage organize their extracellular matrix through unique sites of alphavbeta3-integrin expression. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1731–45.
116. Liu M, Qin Y, Liu J, et al. Mechanical strain induces pp60src activation and translocation to cytoskeleton in fetal rat lung cells. *J Biol Chem* 1996; 271: 7066–71.
117. Boutahar N, Guignandon A, Vico L, et al. Mechanical strain on osteoblasts activates autophosphorylation of focal adhesion kinase and proline-rich tyrosine kinase 2 tyrosine sites involved in ERK activation. *J Biol Chem* 2004; 279: 30588–99.
118. Pommerenke H, Schmidt C, Durr F, et al. The mode of mechanical integrin stressing controls intracellular signaling in osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 603–11.
119. Lai CF, Cheng SL. Alphavbeta integrins play an essential role in BMP-2 induction of osteoblast differentiation. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 330–40.
120. Illario M, Cavallo AL, Monaco S, et al. Fibronectin-induced proliferation in thyroid cells is mediated by alphavbeta3 integrin through Ras/Raf-1/MEK/ERK and calcium/CaMKII signals. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2865–73.
121. Salter DM, Robb JE, Wright MO. Electrophysiological responses of human bone cells to mechanical stimulation: evidence for specific integrin function in mechanotransduction. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1133–41.
122. Sakata T, Wang Y, Halloran BP, et al. Skeletal unloading induces resistance to insulin-like growth factor-I (IGF-I) by inhibiting activation of the IGF-I signaling pathways. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 436–46.
123. Davies PF. Overview: temporal and spatial relationships in shear stress-mediated endothelial signalling. *J Vasc Res* 1997; 34: 208–11.
124. Davies PF, Polacek DC, Shi C, et al. The convergence of haemodynamics, genomics, and endothelial structure in studies of the focal origin of atherosclerosis. *Biorheology* 2002; 39: 299–306.
125. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
126. Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, et al. Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circ Res* 1983; 53: 502–14.
127. Pritzker LB, Scatena M, Giachelli CM. The role of osteoprotegerin and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in human microvascular endothelial cell survival. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 2834–41.
128. Sorescu GP, Sykes M, Weiss D, et al. Bone morphogenic protein 4 produced in endothelial cells by oscillatory shear stress stimulates an inflammatory response. *J Biol Chem* 2003; 278: 31128–35.
129. Tanaka Y, Morimoto I, Nakano Y, et al. Osteoblasts are regulated by the cellular adhesion through ICAM-1 and VCAM-1. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1462–9.
130. Tzima E, Irani-Tehrani M, Kiosses WB, et al. A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress. *Nature* 2005; 437: 426–31.
131. Osborn EA, Rabodzey A, Dewey CF Jr, et al. Endothelial actin cytoskeleton remodeling during mechanostimulation with fluid shear stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 290: C444–C452.
132. Kawasaki J, Davis GE, Davis MJ. Regulation of Ca²⁺-dependent K⁺ current by alphavbeta3 integrin engagement in vascular endothelium. *J Biol Chem* 2004; 279: 12959–66.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)