

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Osteoporose und Gefäßkalzifizierung: gemeinsame Wege?

Dobnig H, Hofbauer LC

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009; 2 (3), 12-16*



Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Osteoporose und Gefäßkalzifizierung: gemeinsame Wege?

H. Dobnig¹, L. C. Hofbauer²

Kurzfassung: Osteoporosebedingte Frakturen und verschiedene arteriosklerosebedingte Erkrankungen sind ein häufig gleichzeitig anzutreffendes Problem in der älteren Bevölkerung. Es gibt Hinweise darauf, dass ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Entitäten besteht. So gibt es zahlreiche Studien in verschiedensten Populationen, die eine inverse Korrelation finden zwischen niedriger Knochenmasse oder erhöhten Knochenverlusten und dem Vorhandensein subklinischer oder auch manifester Atherosklerose. Neben dem Alter, eingeschränkter Nierenfunktion, Rauchen, Diabetes mellitus und Inaktivität werden auch andere Faktoren dis-

kutiert, wie zum Beispiel Vitamin D, die gleichzeitig sowohl gefäßbiologische Prozesse als auch den Knochen- und Mineralstoffwechsel beeinflussen. Der vorliegende Artikel beleuchtet zudem den Vorgang der Gefäßkalzifizierung, der deutliche Parallelen mit den Knochenumbauvorgängen aufweist.

Abstract: Osteoporosis and Atherosclerosis: Common Pathways? Osteoporosis-related fractures and various atherosclerosis-related diseases are a commonly found simultaneous problem in the elderly population. There are

indications of a common link between these two entities. There are numerous studies in different populations which suggest an inverse correlation between either low bone mass or greater rates of bone mass loss and the presence of subclinical or overt cardiovascular disease. Apart from age, impaired renal function, smoking, and diabetes mellitus, vitamin D seems to influence both vascular as well as bone turnover processes. The present article also looks into the process of vascular calcification which shows similarities to calcification processes in bone. **J Klin Endokrinol Stoffw 2009; 2 (3): 12–6.**

■ Einleitung

Patienten mit Osteoporose weisen häufig eine variabel ausgeprägte Gefäßkalzifizierung auf [1]. Der Grad der Gefäßkalzifizierung gilt sowohl als positiver Prädiktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität als auch für die Inzidenz osteoporotischer Frakturen. Eine Vielzahl gemeinsamer Risikofaktoren und Mechanismen werden für den Knochenverlust und die Gefäßkalzifizierung diskutiert, dazu zählen unter anderem Alterungsprozesse, Estrogenmangel, inflammatorische Prozesse und oxidativer Stress. Epidemiologische, klinische und experimentelle Arbeiten konnten in den vergangenen 10 Jahren viele Gemeinsamkeiten zwischen der molekularen Zellbiologie des Knochenstoffwechsels und der Gefäßkalzifizierung nachweisen. Die Gefäßkalzifizierung wird dabei als komplexer Prozess aktiver und passiver Mechanismen gesehen, die große Ähnlichkeiten mit der Osteogenese aufweist. So können beispielsweise verschiedene Knochenzellen, Knochenmatrixproteine und Signale des Knochenstoffwechsels in der kalzifizierenden Gefäßwand nachgewiesen werden. Auch einige Tiermodelle (Knock-out-Mäuse, transgene Mäuse) zeichnen sich durch das gemeinsame Vorkommen einer Osteoporose und einer Gefäßkalzifizierung aus [2], was die Hypothese eines gemeinsamen Weges unterstützt.

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz und dem ²Bereich Endokrinologie/Diabetes/metabolische Knochenkrankungen, Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Harald Dobnig, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: harald.dobnig@medunigraz.at

Tabelle 1: Mögliche gemeinsame Mechanismen der Pathogenese der Osteoporose und Gefäßkalzifizierung

- Altersabhängige Mechanismen
- Chronische inflammatorische Prozesse (z. B. bei rheumatoider Arthritis)
- Zigarettenrauchen
- Diabetes mellitus
- Estrogenmangel
- Hypovitaminose C, D und K
- Oxidierte Lipide und freie Radikale
- Chronische Niereninsuffizienz

■ Warum sind Zusammenhänge zwischen Osteoporose und Atherosklerose auch praktisch relevant?

Osteoporose oder eine geringe Knochenmasse sind als Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen zu werten und sollten frühzeitig den betreuenden Arzt auf einen solchen möglichen Zusammenhang (Tab. 1) hinleiten. Immerhin zeigte sich in einer großen prospektiven Studie, dass Osteoporosepatientinnen im Vergleich zu Frauen mit Osteopenie ein 4,7-fach (!) erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen [3]. Darüber hinaus war die Frequenz der kardiovaskulären Ereignisse mit der Anzahl und dem Ausprägungsgrad vertebraler Frakturen verknüpft. Behandlungsstrategien bei Patienten mit Osteoporose sollten darauf abzielen, ein kardiovaskuläres Risiko mitzuerfassen bzw. zu behandeln.

■ Osteoporose und Gefäßkalzifizierung

Seit > 100 Jahren wird die Koinzidenz vaskulärer Erkrankungen wie Atherosklerose und Gefäßkalzifizierung bei Patienten mit Osteoporose beschrieben (Beispiel siehe Abb. 1). In der täglichen klinischen Praxis erleiden Patienten, die wegen



Abbildung 1: Ein häufiger Nebenbefund im Röntgen: gemeinsames Auftreten einer deutlichen Gefäßsklerose der Aorta abdominalis und Hinweise für eine vertebrale Osteoporose. Diese Patientin hatte bereits zahlreiche Kyphoplastien.

einer osteoporotischen Fraktur hospitalisiert werden, häufig kardiovaskuläre Ereignisse wie einen Myokardinfarkt und einen ischämischen Hirninfarkt. Diese Komplikationen tragen zur hohen Mortalität osteoporotischer Frakturen, insbesondere bei sehr alten Patienten und bei Männern mit Osteoporose, bei [4]. Bezüglich der Gefäßkalzifizierung muss eine neointimale Kalzifizierung von einer medialen Kalzifizierung unterschieden werden. Die neointimale Kalzifizierung ist eine Deposition von Kalzium und Phosphat in nekrotische und apoptotische Läsionen lange bestehender atherosklerotischer Plaques. Während initial die Kalziumdeposition in atherosklerotische Plaques deren Stabilität erhöht, kommt es bei Fortschreiten der Kalzifizierung zu einem erhöhten Plaqueruptur-Risiko mit sekundärer Thrombosierung. Davon abzugrenzen ist die mediale Kalzifizierung wie bei der Mönckeberg-Mediasklerose, die vor allem bei Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Niereninsuffizienz überwiegend an den Gefäßen der unteren Extremitäten vorkommt.

Aufgrund humangenetischer Studien werden die in Tabelle 2 angeführten Kandidatengene für die Koinzidenz von Osteoporose/Gefäßkrankung diskutiert.

■ Aktive und passive Mechanismen der Gefäßkalzifizierung

Die bisher bekannten experimentellen Daten legen folgendes Szenario für den Prozess der Gefäßkalzifizierung nahe: Aktive zelluläre sowie passive physikochemische Prozesse führen zusammen mit Mechanismen des Knochenstoffwechsels und altersassoziierten Veränderungen zur Gefäßkalzifizierung. Unter bestimmten pathophysiologischen Bedingungen (Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz) erwerben Zellen innerhalb der Gefäßwand (glatte Muskelzellen) oder vaskuläre Vorläuferzellen mit mesenchymlalem Differenzierungspoten-

Tabelle 2: Kandidatengene für die Koinzidenz von Osteoporose und Gefäßkrankung

Rezeptoren	Estrogen-Rezeptor- α und - β „Calcium-sensing“-Rezeptor Vitamin-D-Rezeptor
Zytokine und Zytokin-antagonisten	Interleukin-1 β IL-1-Rezeptorantagonist IL-4 IL-6 Osteoprotegerin Receptor activator of NF- κ B ligand Transforming growth factor- β Tumor necrosis factor- α
„Bone-associated proteins“	Collagen 1 α 1 Matrix-Gla-Protein
Andere	Apolipoprotein E Klotho

zial (kalzifizierende vaskuläre Zellen) osteogene Eigenschaften, welche den BMP- und cbfa1-Signalweg einschließen [5]. Dieser Transdifferenzierungsprozess wird physiologischerweise durch Faktoren wie SMAD6 und andere gehemmt. Die daraus entstehenden osteoblastenähnlichen Zellen deponieren Knochenmatrixproteine, die sekundär mineralisiert werden. Dazu trägt beispielsweise ein hohes Kalzium-Phosphat-Produkt bei, wie es bei chronischer Niereninsuffizienz häufig vorkommt. Zusätzlich bilden Matrixvesikel und apoptotische Körperchen kalzifizierender glatter Muskelzellen den Nidus für den Prozess der passiven Kalzifizierung, falls unzureichende Konzentrationen physiologischer Inhibitoren vorhanden sind. Zu diesen physiologischen Inhibitoren zählen Fetuin-A, Matrix-Gla-Protein [2] und Osteopontin (Tab. 3). Eine Situation, in der diese Inhibitoren fehlen, ist beispielsweise eine Niereninsuffizienz, bei der es zu einem deutlichen Abfall von Fetuin-A kommt. Fetuin-A führt zusätzlich zur Bildung löslicher „Kalziproteine“ und erleichtert die Entfernung mineralisierter Präzipitate durch eine Steigerung der Phagozytose. Der gefäßprotective Effekt verschiedener anti-resorptiver Substanzen (Bisphosphonate, Osteoprotegerin) dürfte vor allem auf der Hemmung der osteoklastären Knochenresorption und der damit verbundenen Freisetzung von Kalzium und anderen Mineralien aus dem Knochen beruhen [6]. Dadurch stehen diese Substrate für die (passive) Gefäßkalzifizierung nicht zur Verfügung. Die Bedeutung einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung liegt vor allem darin, dass das vermehrt resorbierte Kalzium und Phosphat eine korrekte Allokation in den Knochen erfahren und dort für die Mineralisierung der extrazellulären Matrix verwendet werden. Des Weiteren wird durch eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung die Parathormon-Sekretion supprimiert. Unzureichende Vitamin-D-Konzentrationen oder subtile Vitamin-D-Rezeptordefekte führen zur Ausbildung eines sekundären Hyperparathyreoidismus mit der Freisetzung von Kalzium und Phosphat in die Zirkulation und begünstigen die Gefäßkalzifizierung.

■ Vitamin D und kardiovaskuläres Risiko

Aufgrund der Zusammenhänge zwischen Vitamin D und der Gefäßgesundheit wird angesichts der zentralen Bedeutung dieses Hormons für die Knochenbiologie dessen Wirkung auf

Tabelle 3: Überblick über die Regulatoren der Gefäßkalzifizierung in der Zirkulation. Die Mehrzahl dieser Faktoren besitzt auch definierte Funktionen in der Homöostase des Knochenstoffwechsels.

Faktor	Funktion auf die Gefäßkalzifizierung	Serumspiegel in der Zirkulation	Genetische Defekte oder bekannte Polymorphismen
Fetuin-A	Inhibitor	Reduziert bei cNI	SNP prädisponiert für Gefäßverkalkung
Matrix-Gla-Protein (MGP) [2]	Kein Effekt	Unterschiedliche Ergebnisse bezüglich Gefäßkalzifizierung	Keutel-Syndrom; SNP prognostisch für Gefäßkalzifizierung
Osteoprotegerin [6]	?	Erhöht bei Patienten mit cNI und Gefäßkalzifizierung	Juveniler Paget, kein klarer Bezug zu Gefäßkrankungen; SNP assoziiert mit Atherosklerose
Receptor activator of NF-κB ligand (RANKL)	Stimulator	Erhöht bei cNI, Serumspiegel als positiver Prädiktor des Gefäßrisikos	?
Klotho	?	Abnahme mit Altern	SNP als genetischer Risikofaktor für koronare Herzerkrankungen
Fibroblast growth factor-23 (FGF23)	?	Erhöht bei cNI	?
Anorganisches Pyrophosphat (PP _i) [7]	Inhibitor	Reduziert bei cNI und Entfernung durch Hämodialyse	Infantile idiopathische arterielle Kalzifizierung
Osteocalcin	Kein Effekt	Geringere Spiegel bei Gefäßkrankungen	?
Knochen-spezifische alkalische Phosphatase	?	Erhöht bei cNI und Gefäßkalzifizierung	?
Kalzium	Stimulator	Erhöht bei cNI, Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse, Dialysepatienten	?
Phosphat	Stimulator	Erhöht bei cNI und Gefäßkalzifizierung	?
Vitamin D	Stimulator/Inhibitor	Verbesserte intestinale Kalzium- und Phosphatresorption, mögliches osteogenes Potenzial, antiinflammatorische Wirkung, korrekte Allokation von Kalzium und Phosphat in den Knochen	?
Vitamin K	Inhibitor	Fördert die γ-Carboxylierung von MGP und Osteocalcin, reduziert die Kalzifizierung	?

cNI: chronische Niereninsuffizienz; SNP: Single Nucleotide Polymorphism

das kardiovaskuläre System näher dargestellt. Die Wirkung von Vitamin D auf das Gefäßsystem dürfte hauptsächlich über den so genannten „nicht-klassischen Wirkungsweg“, also über die lokale Aktivität der CYP27B1 (1α-Hydroxylase) erfolgen. Aufgrund dieser lokalen Generierung von 1,25(OH)₂D₃ ist dieses System gegenüber niedrigen 25OHD-Serumspiegeln anfällig, da es durch Parathormon nicht aktiviert wird. Für die Hypertonieentstehung bei Vitamin-D-Mangel dürfte der Renin-supprimierende Effekt von 1,25(OH)₂D₃ entscheidend sein. Studien mit Vitamin-D-Rezeptor- (VDR-) Knock-out-Mäusen zeigten eine deutlich verminderte Reninproduktion [8] und weisen damit auf eine Interaktion des VDR mit der Promotorregion des Reningens hin. Die Effekte in einer eigenen doppelblind randomisierten Studie bei > 240 Senioren mit Vitamin-D-Mangel waren hinsichtlich der Blutdrucksenkung sowohl in der Kalzium- als auch der Kalzium/Vitamin-D-Gruppe sehr deutlich. Sie beliefen sich für den systolischen Blutdruck auf etwa 20 mmHg für Patienten mit Ausgangsblutdruckwerten in der höchsten Tertile. Die Wirkung setzte langsam ein und verstärkte sich über die 12 Beobachtungsmonate. Nach Absetzen der Behandlung lagen die Blutdruckwerte bereits nach 4 Monaten wieder auf Ausgangsniveau. Eine abschließende Beurteilung der Blutdruckregulation durch Vitamin D ist aus heutiger Sicht noch nicht möglich, da die Qualität zahlreicher früherer Studien heutigen Ansprüchen nicht gerecht wird.

Präklinische und Zellkulturexperimente zeigen, dass Vitamin D eine Hemmung der Proliferationstätigkeit glatter Gefäßmuskulzellen (VSMC) bewirkt, sowie pro-differenzierende wie auch pro-apoptotische Effekte auslöst [9]. Abseits dieser Wirkungen hat Vitamin D eine antiinflammatorische Komponente, die den Atheroskleroseprozess wesentlich beeinflussen dürfte, da entzündliche Gefäßwandveränderungen in der Genese der Atherosklerose praktisch immer anzutreffen sind. In endothelialen Zellen bremsst Vitamin D eine Antigen-induzierte, Zytokin-mediierte Zellaktivierung und führt zu einer Hemmung der TNF-α-vermittelten Expression von Adhäsionsmolekülen, die in der frühen Atherosklerose ebenfalls häufig gefunden werden [10]. Zusammenfassend kommt es durch Vitamin D bei Schädigung der Gefäßwand zu einer verminderten Akkumulation von VSMC und zu einer Reduktion der Makrophagenaktivität.

Diese Effekte von Vitamin D auf das Gefäßsystem werden noch durch eine Beeinflussung hämostaseologischer Eigenschaften, bedingt durch eine Steigerung der Fibrinolyse bzw. Hemmung der Thrombogenität speziell unter Einwirkung proinflammatorischer Zytokine, abgerundet [10]. Auch das VDR-exprimierende Myokard dürfte ein wichtiges Zielgewebe für Vitamin D sein. Versuche bei Nagetieren weisen darauf hin, dass Kardiomyozyten unter Vitamin-D-Einfluss gegenüber der Entwicklung einer Herzmuskelhypertrophie relativ

Tabelle 4: Vitamin D und kardiovaskuläre Gesundheit: Mögliche pathophysiologische Aspekte bei Vitamin-D-Mangel

- Gesteigerte Aktivität des renalen und vermutlich auch anderer lokaler RAAS
- Arterielle Hypertonie
- Gesteigerte Thrombogenität
- Gehemmte Fibrinolyse
- Endotheliale Dysfunktion
- Proliferation und Hemmung der Apoptose von glatten Gefäßmuskulzellen
- Ungebremste entzündliche Gefäßwandprozesse
- Gestörte kardiale Myozytenfunktion
- Stoffwechselveränderungen im Sinne eines metabolischen Syndroms

resistent sind. Klinische Beobachtungen gehen weit zurück in die „Blütezeit der Rachitis“, aus der zahlreiche Beschreibungen von Kindern überliefert sind, die unter Symptomen einer Herzinsuffizienz litten, welche auf Gabe von Vitamin D und Kalzium deutlich rückläufig waren.

In den vergangenen Jahren sind epidemiologische Studien veröffentlicht worden, die zeigen, dass 25OHD-Spiegel mit der prospektiven Entwicklung von Schlaganfällen [11], Myokardinfarkten [12] oder der Entwicklung einer PAVK [13] in einem inversen Zusammenhang stehen. In einer Analyse des NHANES-III-Kollektives wurde in einer Studie berichtet, dass niedrige Vitamin-D-Spiegel deutlich häufiger mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hypertonie oder Adipositas assoziiert sind [14] (Tab. 4).

Auch wenn die Rolle, die Vitamin D in der Regulation des Knochen- und Mineralstoffwechsels spielt, deutlich klarer umrissen ist, zeichnen sich zusammenfassend und begründet auf Ergebnissen aus der präklinischen und epidemiologischen Forschung wichtige Teilaspekte einer Vitamin-D-Wirkung auf das kardiovaskuläre System ab. Die Validität dieser Beobachtungen in ihrer Gesamtheit kann jedoch nur durch randomisierte, kontrollierte klinische Studien erwiesen werden.

■ Vitamin-D-Mangel und Mortalitätsrisiko

Da wie beschrieben die Auswirkungen eines Vitamin-D-Mangels pleiotroper Natur sind, erscheint ein Blick auf Studien mit „harten klinischen Endpunkten“ wie z. B. „Mortalität“ sinnvoll.

Aus diesem Grund haben wir die Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie analysiert, die 3258 Frauen und Männer umfasste (Durchschnittsalter 62 Jahre) [15]. Alle Patienten waren für eine Herzkatheteruntersuchung vorgesehen. In einer > 7-jährigen Beobachtungsphase wurde die Mortalitätsentwicklung in Abhängigkeit des Ausgangs-25OHD-Wertes analysiert. Während dieser Zeit starben 737 Patienten (22,7 %), davon 463 an den Folgen einer kardiovaskulären Erkrankung. Ein multivariat-normalisiertes Berechnungsmodell erbrachte für Patienten in den beiden unteren 25OHD-Quartilen ein erhöhtes Risiko für Gesamtsterblichkeit von 2,98 (1,60–2,70) bzw. 1,53 (1,17–2,01) im Vergleich zu Patienten in der höchsten Vitamin-D-Quartile (Medianwert

28,4 ng/ml). Ein ähnliches Ergebnis konnte für Patienten der untersten 1,25(OH)₂D-Quartile gefunden werden. Diese Effekte zeigten sich unabhängig von KHK-Status, Komorbiditätsindex, körperlicher Betätigung, NYHA-Klasse oder herkömmlichen kardiovaskulären Risikofaktoren. Darüber hinaus waren niedrige 25OHD-Spiegel mit Entzündungsparametern wie CRP und Interleukin-6, aber auch mit Parametern assoziiert, die oxidative Belastung (Serumphospholipid und Glutathionspiegel) oder eine erhöhte Zelladhäsionsbereitschaft (VCAM-1) signalisieren.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine zweite Studie, deren Analyse sich auf 13.331 Erwachsene stützt, die Teil des NHANES-III-Kollektives waren [16]. In dieser populationsbasierten Kohorte zeigte sich in multivariaten Modellen eine Erhöhung der Gesamtmortalität um 26 %, wenn wiederum Zugehörigkeiten zu niedrigster und höchster 25OHD-Quartile verglichen werden.

Die Ergebnisse am Beispiel des Vitamin-D-Systems zeigen sehr eindrücklich, wie vielfältig vernetzt das Knochen- und Gefäßsystem ist. Ähnlich komplexe Zusammenhänge sind auch für andere Hormone oder Faktoren wahrscheinlich.

■ Relevanz für die Praxis

Der Artikel soll auf die „überzufällige“ Assoziation von Osteoporose und Arteriosklerose hinweisen. Auch wenn die pathophysiologischen Zusammenhänge noch größtenteils im Verborgenen liegen, sollte man im Rahmen der Erhebung einer osteologischen Anamnese mit dem Patienten auch Risikofaktoren bzw. klinische Symptomatik kardiovaskulärer Erkrankungen besprechen. Bisphosphonate könnten unter Umständen beide Krankheitsentitäten positiv beeinflussen. Evidenz für eine verminderte Gesamtmortalität gibt es bislang jedoch nur für Zoledronat in der parenteralen Verabreichung. Diesbezüglich müssen weitere Ergebnisse abgewartet werden.

Literatur:

1. Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25-year period: the Framingham heart study. *Calcif Tissue Int* 2001; 68: 271–6. Erratum in: *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 208.
2. Luo G, Ducey P, McKee MD, Pinerio GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 386: 78–81.
3. Tanko LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1912–20.
4. Kado DM, Browner WS, Blackwell T, Gore R, Cummings SR. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1974–80.
5. Hofbauer LC, Schrader J, Niebergall U, Viereck V, Burchert A, Hörsch D, Preissner KT, Schoppert M. Interleukin-4 differentially regulates osteoprotegerin expression and induces calcification in vascular smooth muscle cells. *Thromb Haemost* 2006; 95: 708–14.
6. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260–8.
7. Rutsch F, Ruf N, Vaingankar S, Toliat MR, Suk A, Hohne W, Schauer G, Lehmann M, Roscioli T, Schnabel D, Eppelen JT, Kniesely A, Superti-Furga A, McGill J, Filippone M, Sinaiko AR, Vallance H, Hinrichs B, Smith W, Ferre M, Terkeltaub R, Nurnberg P. Mutations in ENPP1 are associated with “idiopathic” infantile arterial calcification. *Nat Genet* 2003; 34: 379–81.
8. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229–38.
9. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, Ruan X, Kroeger PE. Effects of vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2006; 186: 20–8.

10. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 41–6.

11. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, Wellnitz B, Seelhorst U, Boehm BO, Marz W. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke* 2008; 39: 2611–3.

12. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1174–80.

13. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J, Raggi P. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1179–85.

14. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mehrotra R, Norris K. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the third national health and nutrition examination survey. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1159–65.

15. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, Boehm BO, Weihrauch G, Maerz W. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1340–9.

16. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1629–37.



Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Harald Dobnig

Medizinstudium in Graz, Facharztausbildung in Innerer Medizin an der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz. Zusatzfacharzt für Endokrinologie und Stoffwechsel. Mehrjähriger Forschungsaufenthalt in Warschau, New York und Rochester, MN. Präsident der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels (ÖGKEM).



Prof. Dr. med. Lorenz Hofbauer

Geboren 1968. Studium der Humanmedizin an der Universität München. Klinische Ausbildung an den Universitäten München und Marburg.

Post-Doc an der Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA bei Larry Riggs und Sundeep Khosla.

Facharzt für Innere Medizin, Schwerpunktbezeichnungen Endokrinologie/Diabetologie und Gastroenterologie. Zusatzbezeichnungen Sportmedizin und Osteologie (DVO). Seit 2007 Universitätsprofessur für Endokrinologie/Diabetes/Knochenerkrankungen der Medizinischen Klinik III, Universitätsklinikum der Technischen Universität Dresden.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: RANKL/OPG-System, Bone-vascular interface, Mechanismen der Osteoporose, Gefäßkalzifizierung und der Knochenmetastasierung.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

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](#)