



## OSTÉOPOROSE COMMUNE ET MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

Gérald RAJZBAUM

Service de Rhumatologie - Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph  
185 rue Raymond Losserand 75674 Paris Cedex 14

Le vieillissement progressif des populations occidentales fait que la prévalence de l'ostéoporose est en constante augmentation. Parallèlement, la population intéressée par l'ostéoporose est souvent poly-pathologique, avec une prévalence élevée de facteurs de risques cardio-vasculaires voire de maladies cardio-vasculaires avérées.

L'association entre les maladies cardiovasculaires et le dépôt de calcium sur la paroi vasculaire est décrite pour la première fois au 19ème siècle. Malgré l'absence de preuve formelle de l'existence d'un lien physiopathologique entre ces deux maladies, de nombreuses publications chez l'animal, mais également chez l'homme soulignent la possibilité d'une association entre ostéoporose et athérosclérose, selon des mécanismes complexes encore non élucidés, et que très partiellement expliqués par la prise en compte des facteurs de risque communs actuellement établis pour ces deux pathologies (l'âge, le tabac, la sédentarité).

### I - La calcification vasculaire : un processus d'ossification ectopique

Le processus de calcification de la paroi vasculaire est un phénomène actif, dont le mécanisme est semblable à celui de la formation osseuse [1].

Au cours de l'embryogénèse, les cellules à l'origine de la formation du squelette se développent au sein d'une matrice cartilagineuse calcifiée et richement vascularisée. Une fois la néoangiogénèse installée, les préostéoblastes issus des cellules souches se différencient et amorcent la minéralisation proprement dite, reflétant une interconnexion très précoce entre cellules osseuses et vasculaires. Par ailleurs les cellules mésenchymateuses présentes dans la paroi vasculaire sont susceptibles de se différencier, sous l'influence de divers stimuli et notamment le TNF $\alpha$ , les lipides oxydés ou les lipoprotéines, en cellules ostéoformatrices ("osteoblasts-like cells", ou "calcifying vascular cells"). Ces mêmes molécules, stimulées lors de processus inflammatoires, peuvent également favoriser la résorption osseuse.

L'analyse du contenu minéral de la paroi vasculaire athéromateuse montre la présence de calcium, de phosphore et d'hydroxyapatite. La paroi artérielle calcifiée est formée d'un tissu histologiquement très proche de l'os avec la présence de cellules ostéoblastes et ostéoclastes "like". Des protéines initialement considérées comme caractéristiques du tissu osseux telles que l'ostéopontine, la bone morphogenetic protein-2, la protéine matricielle gla (ou MGP pour matrix gla protein), le RANK-L (receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand) et l'ostéoprotégérine sont également retrouvées dans les plaques athéromateuses, et sont exprimées par les cellules vasculaires in situ et in vitro.

### I - Les études cliniques

#### Fragilité osseuse et calcifications vasculaires : des conclusions controversées

Dès 1957 une corrélation est notée entre fragilité osseuse chez la femme et calcifications de l'aorte abdominale [2], et l'auteur avance alors l'idée que le calcium et le phosphore libérés par l'os se déposent dans la paroi vasculaire. Si pour certains cette association s'explique par l'âge, d'autres s'affranchissent de ce cofacteur et la progression des calcifications de l'aorte abdominale semble même liée à l'importance de la perte osseuse après la ménopause [3]. Le travail mené par Kiel et coll. [4], avec la mise au point d'un score de calcification de l'aorte abdominale, permet une évaluation semi quantitative utile pour suivre l'évolution de l'athérome et essayer de corréliser cette évolution avec les variations de la masse osseuse.

En 1992 une corrélation est établie entre la baisse de la densité minérale osseuse (DMO) vertébrale et les calcifications aortiques chez 200 femmes de plus de 50 ans, indépendamment de l'âge [5], mais non confirmée par d'autres travaux [6]. Nous avons montré un lien entre les antécédents de fractures vertébrales et du col du fémur et les calcifications de l'aorte abdominale, après ajustement sur l'âge et autres facteurs de risques cardio-vasculaires. Ce lien n'apparaît pas pour les autres fractures, et notamment la fracture du poignet [7]. Des résultats similaires sont notés par d'autres [8] qui présentent les calcifications aortiques comme prédictives de la fragilité osseuse et des fractures.

### **Fragilité osseuse et manifestations cliniques de la maladie athéromateuse**

Au-delà du constat de la présence de calcifications vasculaires, des équipes se sont également intéressées à l'association entre la fragilité osseuse et les manifestations cliniques de l'athérosclérose, avec là encore des résultats parfois discordants.

A partir de l'étude de Framingham, une relation inverse a été mise en évidence entre l'épaisseur corticale des métacarpiens et le risque de survenue d'accident coronarien, et ce après ajustement sur les cofacteurs de risque cardiovasculaire [9].

La diminution de la DMO est également corrélée au risque de survenue d'un accident vasculaire cérébral, ischémique et/ou hémorragique, mais sans que les auteurs en déduisent pour autant une relation de cause à effet [10]. La DMO basse peut être interprétée comme un facteur non spécifique de comorbidité associée

Par ailleurs, au cours de l'artérite des membres inférieurs, la DMO est diminuée et est même notée plus basse à l'extrémité supérieure du fémur du côté le plus sévèrement touché par l'atteinte artérielle, suggérant un effet local direct de l'athérosclérose et de l'ischémie qu'elle entraîne sur la minéralisation osseuse [11].

### **Fragilité osseuse et mortalité par maladie cardiovasculaire**

Une augmentation de la mortalité, quelle que soit la cause, est décrite après fracture du col du fémur et/ou fracture vertébrale, avec dans l'étude de JA Cauley un risque relatif de 6.68 (3.08, 14.52) pour la fracture de l'extrémité supérieure du fémur, et de 8.64 (4.45, 16.74) pour la fracture vertébrale. Cette association n'est pas retrouvée pour les autres fractures, notamment celle du poignet [12]. D'autres travaux suggèrent que le risque de décès par accident vasculaire cérébral [13], par atteinte coronarienne, ou plus généralement par maladie cardiovasculaire [14] augmente de façon significative chez les femmes ayant une DMO basse.

Si le lien entre l'ostéoporose et l'athérosclérose semble réel, les études ne permettent cependant pas de trancher de façon formelle sur l'existence d'une relation causale, difficulté liée à la fréquence de ces pathologies dans la population générale, et à l'existence de nombreux facteurs confondants : l'âge, le sexe, le tabac, la sédentarité. C'est souligné l'importance des données expérimentales, in vitro et in vivo chez l'animal, qui permettent l'élaboration d'hypothèses physiopathologiques.

## **III - Les hypothèses physiopathologiques**

L'idée que le calcium libéré par l'os vient se déposer sur la paroi vasculaire est trop simpliste. L'extrême précision de la régulation de l'homéostasie calcique et la normalité habituelle de la calcémie et de la phosphorémie au cours de l'ostéoporose commune malgré la quantité massive de calcium libéré par l'os imposent la recherche d'explications plus subtiles, et probablement multifactorielles.

L'os est un organe lui-même vascularisé, et l'altération chronique du débit vasculaire intraosseux, secondaire à l'athérosclérose, peut également favoriser la déminéralisation. C'est l'une des hypothèses de la perte osseuse constatée au cours de l'artérite des membres inférieurs. Une autre question, qui reste pour le moment sans réponse, est de savoir si comme le suggèrent certaines études la déminéralisation osseuse peut en elle-même aggraver l'atteinte vasculaire.

Enfin, une dernière hypothèse, séduisante mais non démontrée, suggère l'existence d'un mécanisme physiopathologique commun à l'ostéoporose et l'athérome.

Les rôles de l'OPG et de la MGP paraissent essentiels : l'invalidation de leur gène respectif provoque l'apparition de calcifications vasculaires. Il semble bien que l'on assiste alors au sein de la paroi vasculaire à un processus associant perte d'un inhibiteur naturel de la minéralisation et acquisition d'un phénotype ostéoblastique.

### **Le système RANK-L / ostéoprotégérine**

Le système RANK-L / OPG est susceptible d'expliquer le lien entre la fragilité osseuse et les maladies cardiovasculaires [15]. L'interaction entre RANK-L (Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B Ligand) exprimé par les cellules ostéoblastiques et de son récepteur RANK exprimé par les cellules ostéoclastiques stimule la différenciation et l'activation des ostéoclastes. L'ostéoprotégérine (OPG) bloque l'interaction entre RANKL et RANK, et est un puissant inhibiteur de la résorption osseuse. Les souris déficientes pour le gène de l'OPG développent une ostéoporose et des calcifications vasculaires de l'aorte et des artères rénales [16]. L'injection intraveineuse d'OPG corrige l'ostéoporose mais pas les calcifications vasculaires. Par contre, la correction du déficit d'OPG pendant la gestation permet d'éviter la survenue des calcifications vasculaires. L'OPG est exprimée dans les cellules musculaires lisses d'artères coronaires, et OPG et RANK-L ont été trouvés dans la paroi d'artères normales. Chez le rat, le traitement par OPG prévient les calcifications vasculaires induites par la warfarine. RANK stimule la calcification des valves aortiques alors que l'OPG l'inhibe [17]. Une élévation du taux sérique d'OPG est associée à l'insuffisance coronarienne et à la mortalité cardiovasculaire [18], et est même considérée, au

décours d'un infarctus du myocarde, comme un facteur de mauvais pronostic. Ces résultats paradoxaux constatés chez l'homme suggèrent un rôle " compensateur " de l'OPG, et soulignent le fait que les mécanismes pharmacologiques impliquant directement ou indirectement l'OPG sur les cellules musculaires lisses restent mal élucidés.

### **Vitamine K et MGP**

Cofacteur de l'activité carboxylase, la vitamine K facilite la conversion du glutamyl en gamma carboxyl glutamate, et stimule ainsi la synthèse et l'excrétion de la forme active gammacarboxylée de l'ostéocalcine et de la MGP, deux protéines vitamine K dépendantes synthétisées par les ostéoblastes. La MGP est exprimée dans le tissu osseux, mais également dans les cellules musculaires lisses et les chondrocytes, deux types cellulaires intervenant dans la synthèse de matrice extracellulaire. Son rôle dans l'athérosclérose n'est pas clair. Le syndrome de Keutel est une maladie génétique rare, autosomique récessive, liée à une mutation du gène codant pour la MGP. Les signes cardinaux chez l'homme associent sténoses pulmonaires multiples, calcifications cartilagineuses ectopiques, surdité et dysplasie faciale. Les souris déficientes pour le gène de la MGP développent des calcifications vasculaires et des calcifications cartilagineuses, notamment du cartilage de croissance, conduisant à une petite taille, une fragilité osseuse et des fractures ; ces souris meurent rapidement de ruptures vasculaires favorisées par les calcifications [19].

Un déficit en vitamine K a été décrit chez les femmes ménopausées ayant des calcifications vasculaires et une DMO basse. Outre l'ostéopénie, les femmes ayant des calcifications vasculaires ont un taux élevé d'ostéocalcine non carboxylée, reflet également du déficit en vitamine K [20]. Ainsi, un déficit en vitamine K pourrait avoir un effet délétère sur l'os. Bien que son intérêt thérapeutique ne soit pas formellement démontré, certains auteurs suggèrent néanmoins l'utilisation de cette vitamine comme traitement d'appoint de l'ostéoporose.

### **Les lipides**

Les études épidémiologiques ont montré une relation entre hyperlipidémie et calcifications vasculaires, et entre élévation du LDL-cholestérol et baisse de la DMO radiale [21]. Ceci est confirmé par des études in vitro qui montrent que les lipides oxydés stimulent la différenciation des ostéoblastes au sein de la paroi vasculaire, alors qu'ils stimulent plutôt les ostéoclastes et inhibent les ostéoblastes dans le tissu osseux [22]. De plus, le HDL cholestérol pourrait avoir un effet cardioprotecteur en inhibant l'activité ostéogénique des cellules de la paroi vasculaire ; un régime riche en graisse chez certaines souches de souris entraîne une diminution de la masse osseuse [23]. Enfin, chez la femme ménopausée, une corrélation a été mise en évidence entre élévation du taux de cholestérol et baisse de la densité minérale osseuse [24]. L'action des dérivés lipidiques pourrait permettre de comprendre pourquoi, chez une même personne, un phénomène paradoxal se développe de façon simultanée, associant ossification vasculaire et lyse osseuse.

### **L'ostéopontine**

L'ostéopontine (OPN) est produite par les ostéoblastes et est présente dans la matrice osseuse. Elle est également fortement exprimée dans les ostéoclastes. Son rôle dans le remodelage osseux et l'athérosclérose reste imprécis. Des expériences menées chez des souris déficientes en OPN montrent que cette molécule facilite la vascularisation, l'accumulation des ostéoclastes et la résorption du tissu osseux [25]. L'OPN est retrouvée dans les plaques athéromateuses et non dans l'intima des artères normales. Le développement de souris transgéniques pour l'OPN permet d'observer chez ces animaux soumis à un régime riche en graisse et en cholestérol l'apparition de lésions athéromateuses majeures, avec la production in situ, au sein des macrophages des plaques athéromateuses, d'OPN. Ces résultats suggèrent un rôle athérogène de l'OPN. De la même façon, la suppression de l'expression d'OPN protège les souris déficientes en apolipoprotéine-e de l'athérosclérose [26].

Cependant, d'autres études plaident plutôt en faveur d'un rôle protecteur de l'OPN sur la paroi vasculaire. Ainsi, chez les souris déficiente en GMP, l'inactivation du gène de l'OPN augmente les calcifications vasculaires [27]. L'OPN inhibe in vitro les calcifications des cellules musculaires lisses [28], et in vivo la calcification des valves aortiques [29].

### **La fétuine**

La fétuine (ou alpha2-HS-glycoprotéine) est une protéine ubiquitaire, circulant à des concentrations élevées, et retrouvée également dans la matrice non collagénique de l'os. C'est un puissant inhibiteur de la précipitation phosphocalcique au sein de la paroi vasculaire, avec alors formation d'un complexe fétuine-hydroxyapatite. Elle inhibe également le TGFβ. Des études in vitro ont montré que cette protéine inhibait l'ostéogénèse dans un modèle de culture cellulaire de moelle osseuse de rat [30]. Un déficit en fétuine a par ailleurs été décrit au cours de l'insuffisance rénale et pourrait expliquer en partie les calcifications vasculaires de ces patients [31]. Aucune donnée n'est disponible concernant les

variations de cette molécule au cours de l'ostéoporose chez la femme.

### **La leptine**

La leptine (de " leptos " en grec, qui signifie mince), a été découverte en 1994. Hormone de la satiété, elle contrôle le poids corporel [32]. G Karsenty et son équipe ont les premiers démontré une régulation centrale du remodelage osseux par la leptine. Dans un modèle de souris déficiente pour le gène de la leptine, ils constatent l'apparition d'une obésité, d'un hypogonadisme et d'une augmentation de la masse osseuse, corrigée par la perfusion intracérébroventriculaire de leptine [33]. Cette action inhibitrice centrale de la leptine contraste avec son action périphérique de stimulation de la formation osseuse [34, 35] soulignant une fois de plus la complexité des mécanismes de régulation du tissu osseux. Par ailleurs les cellules de la paroi vasculaire possèdent des récepteurs pour la leptine, et cette molécule induit in vitro des calcifications vasculaires [36]. Chez l'homme, une corrélation a été mise en évidence chez le sujet diabétique de type 2 entre le taux sérique de leptine et les calcifications coronariennes [37].

### **Les souris klotho**

Une équipe japonaise a montré chez la souris que la mutation d'un gène (appelé Klotho) entraînait un processus de vieillissement accéléré : ces souris chenuës et rabougries offrent très rapidement tous les signes physiques de sénilité : cyphose, hypokinésie, troubles de l'équilibre, calcifications ectopiques et notamment vasculaires, diminution de la masse, atrophie cutanée [38]. Ce modèle expérimental rappelle, si besoin était, le rôle crucial du vieillissement dans la survenue de l'athérome et de l'ostéoporose.

### **Les estrogènes**

Dès les premières publications [2], le rôle de la carence en estrogènes liée à la ménopause est évoqué pour expliquer à la fois la fragilité osseuse et les calcifications vasculaires. Hak et coll. [3] ont montré une relation entre la perte osseuse et la progression des calcifications de l'aorte abdominale lors de l'installation de la ménopause. Cependant des études in vitro montrent que l'estradiol favorise les calcifications des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire, et des publications récentes [39, 40] remettent en cause le rôle protecteur vasculaire des estrogènes. Une méta-analyse reprenant 28 études contrôlées (près de 40 000 patientes) conclut à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique -odds ratio 1.29 (1.13-1.47) - chez les femmes ayant reçu un traitement hormonal substitutif [41].

### **Le calcium et de la vitamine D**

Les études chez le rat ont montré que l'association de fortes doses de vitamine D, de calcium et de nicotine provoquait l'apparition de calcifications vasculaires [42].

In vitro, Watson et coll. ont montré que la vitamine D et le calcitriol induisent des calcifications vasculaires [43]. Le rôle de la vitamine D dans l'apparition de calcifications vasculaires a été évoqué chez l'homme, mais ne semble pas se confirmer aux doses thérapeutiques. Si une association entre hypercalcémie modérée et épaississement de la plaque athéromateuse carotidienne a été suggérée, les taux de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> et de 25 OH D<sub>3</sub> semblent inversement corrélés respectivement aux calcifications coronariennes et à l'infarctus du myocarde. Ces publications contradictoires n'autorisent aucune conclusion.

#### **Conclusion**

L'augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients ostéoporotiques semble réelle, mais selon des mécanismes encore non élucidés. La difficulté à prouver une relation de cause à effet est liée à la fréquence de ces deux maladies, à leur incidence croissante avec l'âge et à l'existence de facteurs de risque communs. C'est souligner la nécessité de mener des études longitudinales prospectives à grande échelle. Les conséquences peuvent être majeures pour la prise en charge de ces patients, et pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

### **Références**

1. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res.* 2006;99:1044-59
2. Elkeles A. A comparative radiological study of calcified atheroma in males and females over 50 years. *Lancet* 1957;2:714-715
3. Hak AE, Pols HA, van Hemert AM. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1926-1931
4. Kiel DP, Kaupilla 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;68:271-276



5. Frye MA, Melton LJ III, Bryant SC. Osteoporosis and calcification of the aorta. *Bone Miner* 1992;19:185-194
6. Aoyagi K, Ross PD, Orloff J, Davis JW, Katagiri H, Wasnich RD. Low bone density is not associated with aortic calcification. *Calcif Tissue Int* 2001;69:20-24
7. Rajzbaum G, Roger VL, Bezie Y, Chauffert M, Breville P, Roux F, et al. French women, fractures and aortic calcifications. *J Intern Med*. 2005;257:117-119
8. Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, and Gilsanz V. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89: 4246-4253
9. Samelson EJ, Kiel DP, Broe KE, Zhang Y, Cupples LA, Hannan MT, et al. Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 2004;159:589-595
10. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC. Association between low bone density and stroke in elderly women. The study of osteoporotic fractures. *Stroke* 1993;24:940-946
11. Laroche M, Moulinier L, Leger P, Lefebvre D, Mazieres B, Boccalon H. Bone mineral decrease in the leg with unilateral chronic occlusive arterial disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:103-106
12. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*. 2000;11:556-61
13. Browner WS, Seeley DG, Vogt TM. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of osteoporotic fractures research group. *Lancet* 1991;338: 355-358
14. 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: 273-278
15. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004;292:490-495
16. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev*. 1998;12:1260-1268
17. Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, Haase KK, Sarikoc A, Kilic R, et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *J Mol Cell Cardiol*. 2004;36:57-66
18. 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
19. Luo G, Ducy P, McKee MD. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*. 1997;386:78-81
20. Plantalech L, Guillaumont M, Vergnaud P, Leclercq M, Delmas PD. Impairment of gamma carboxylation of circulating osteocalcin (bone gla protein) in elderly women. *J Bone Miner Res*. 1991;6:1211-1216
21. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J*. 2002;49:211-217
22. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, Leitinger N, Watson AD, Tintut Y, et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:680-687
23. Parhami F, Tintut Y, Beamer WG, Gharavi N, Goodman W, Demer LL. Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice. *J Bone Miner Res*. 2001;16:182-8.
24. Tanko LB, Bagger YZ, Nielsen SB, Christiansen C. Does serum cholesterol contribute to vertebral bone loss in postmenopausal women ? *Bone*. 2003;32:8-14
25. Asou Y, Rittling SR, Yoshitake H. Osteopontin facilitates angiogenesis, accumulation of osteoclasts and resorption in ectopic bone. *Endocrinology* 2001 ;142:1325-1332
26. Matsui Y, Rittling SR, Okamoto H, Inobe M, Jia N, Shimizu T, et al. Osteopontin deficiency attenuates atherosclerosis in female apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23:1029-1034
27. Speer MY, McKee MD, Guldberg RE, Liaw L, Yang HY, Tung E, 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;196:1047-1055
28. Wada T, McKee MD, Steitz S, Giachelli CM. Calcification of vascular smooth muscle cell cultures: inhibition by osteopontin. *Circ Res*. 1999;84:166-78.
29. Steitz SA, Speer MY, McKee MD, Liaw L, Almeida M, Yang H, et al. Osteopontin inhibits mineral

- deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol.* 2002;161:2035-2046
30. Binkert C, Demetriou M, Sukhu B, Szweras M, Tenenbaum HC, Dennis JW. Regulation of osteogenesis by fetuin. *J Biol Chem.* 1999 ;274:28514-28520
  31. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Bohm R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet.* 2003;361:827-833
  32. Thomas T, Martin A. Bone metabolism and energy balance: role for leptin. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 471-3
  33. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell.* 2000 ;100:197-207.
  34. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology.* 1999;140:1630-8.
  35. Thomas T, Burguera B, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL, Khosla S. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone.* 2001;29:114-20.
  36. Parhami F, Tintut Y, Ballard A, Fogelman AM, Demer LL. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res.* 2001;88:954-60.
  37. Reilly MP, Iqbal N, Schutta M, Wolfe ML, Scally M, Localio AR, et al. Plasma leptin levels are associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3872-8
  38. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature.* 1997;390:45-51.
  39. Hulley S, Grady D, Bush T. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-613
  40. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, Lacroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-333
  41. Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005;330:342-346
  42. Niederhoffer N, Bobryshev YV, Lartaud-Idjouadiene I, Giummelly P, Atkinson J. Aortic calcification produced by vitamin D3 plus nicotine. *J Vasc Res.* 1997;34:386-398
  43. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation.* 1997;96:1755-1760

mise à jour : 26 janvier 2007