

Received: 2012.04.27  
Accepted: 2012.09.06  
Published: 2012.10.22

## Leczenie cinacalcetem a ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów hemodializowanych\*

### Cinacalcet therapy and cardiovascular risk in hemodialysis patients

Marzena Żelaźnicka<sup>1</sup>, Piotr Kocętek<sup>2</sup>, Magdalena Olszanecka Glinianowicz<sup>2</sup>, Jerzy Chudek<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Stacja Dializ Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego Nr 2 w Jastrzębiu-Zdroju

<sup>2</sup> Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości Katedry Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>3</sup> Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

#### Streszczenie

Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek z powodu przyspieszonego rozwoju miażdżycy należą do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Ważnym czynnikiem przyspieszającym rozwój miażdżycy w tej grupie chorych są zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej powodujące kalcyfikację naczyń. Dlatego hamowanie rozwoju i progresji zwapnień naczyniowych staje się nowym celem terapeutycznym w leczeniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej towarzyszących przewlekłej chorobie nerek. Wydaje się, że cinacalcet, kalcyminetyk II generacji stosowany u pacjentów z oporną wtórną nadczynnością przytarczyc może hamować progresję zwapnień naczyniowych i potencjalnie zmniejszać ryzyko sercowo-naczyniowe. W pracy omówiono aktualne dane z piśmiennictwa dotyczące patogenezy zwapnień oraz potencjalnego wpływu cinacalcetu na obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

#### Słowa kluczowe:

schyłkowa niewydolność nerek • ryzyko sercowo-naczyniowe • kalcyfikacja naczyń • wtórna nadczynność przytarczyc • cinacalcet

#### Summary

Patients with end-stage kidney disease are at high cardiovascular risk due to accelerated atherosclerosis development. Important factors that accelerate the development of atherosclerosis in this group are calcium-phosphorus disturbances causing vascular calcification. Therefore, slowing the development and progression of vascular calcification is a novel therapeutic target in the treatment of calcium and phosphorus disturbances associated with chronic kidney disease. It seems that cinacalcet, a calcimimetic of the second generation, used in patients with refractory secondary hyperparathyroidism can slow the progression of vascular calcification and potentially reduce the cardiovascular risk. This paper reviews the current literature on the pathogenesis of vascular calcification and the potential impact of cinacalcet to reduce cardiovascular risk in patients with end-stage kidney disease.

#### Key words:

end-stage kidney disease • cardiovascular risk • vascular calcification • secondary hyperparathyroidism • cinacalcet

\* The study was supported by grant no. NN402 480539 from the National Science Centre.

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1015034>**Word count:** 2913**Tables:** 2**Figures:** 1**References:** 60**Adres autora:** prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek, Katedra i Zakład Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice; e-mail: chj@poczta.fm**Wykaz skrótów:** **1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-1,25** – dihydroksycholekalcyferol, 25-(OH)D<sub>3</sub> – 25 hydroksy cholekalcyferol; **CaSR** – receptor wapniowy (calcium receptor); **CBF-α-1** – podjednostka alfa czynnika wiążącego rdzeń (core-binding factor subunit alpha-1); **CKD-MBD** – zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej związane z przewlekłą chorobą nerek (chronic kidney disease – mineral and bone disorders); **FGF-23** – czynnik wzrostu fibroblastów 23 (fibroblast growth factor-23); **KDIGO** – Kidney Disease Improving Global Outcomes; **MAPK** – kinaza białkowa aktywowana mitogenem (mitogen-activated protein kinase); **PChN** – przewlekła choroba nerek; **PTH** – parathormon; **RUNX2** – czynnik transkrypcyjny RUNX2 (runt-related transcription factor 2); **VSMC** – komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych (vascular smooth muscle cells).

## WSTĘP

Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek stanowią grupę wysokiego ryzyka zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób układu krążenia. U ponad 50% chorych rozpoczynających dializoterapię rozpoznaje się chorobę wieńcową lub miażdżycę tętnic obwodowych [4].

Za przyspieszony rozwój miażdżycy u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, oprócz klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, odpowiadają również inne czynniki, takie jak niedokrwistość, objętościowe przeciążenie układu krążenia (hiperwolemia) związana nie tylko z niewydolnością nerek, ale także z obecnością zespolenia tętniczko-żylnego (tzw. przetoki) oraz gwałtowne zmiany wolemii w trakcie hemodializ, przewlekły układowy stan zapalny, gromadzenie toksyn mocznicowych oraz zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej.

## ZABURZENIA GOSPODARKI WAPNIOWO-FOSFORANOWEJ A RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE U CHORYCH HEMODIALIZOWANYCH

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej obserwuje się już we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek (PChN). Do retencji fosforanów dochodzi już w stadium 2. Jednym z pierwszych mechanizmów przeciwdziałających retencji fosforanów jest wydzielanie fosfatoni, m.in. FGF-23 (fibroblast growth factor 23), który działa fosfaturycznie oraz zmniejsza wchłanianie fosforanów z przewodu pokarmowego przez hamowanie syntezy 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Wraz z dalszą utratą czynnego miąższu nerek zwiększająca się kumulacja anionów fosforanowych i wiązanie przez nie kationów wapniowych powoduje obniżenie stężenia frakcji wapnia zjonizowanego w surowicy. Hipokalcemia za pośrednictwem receptora wapniowego (CaSR), a także hiperfosfatemia nasilają syntezę i wydzielanie parathormonu (PTH) przez przytarczycę. PTH stymuluje osteolizę (uwalnianie wapnia i fosforanów z kości) i hydroksylację 25-(OH)D<sub>3</sub> przez co nasila reabsorpcję wapnia i zmniejsza wchłanianie zwrotne fosforanów w cewkach nerkowych – mechanizm kompensacyjny.

W miarę postępu PChN mechanizmy kompensacyjne stają się niewydolne. Ponadto dochodzi do rozwoju oporności tkanek docelowych na działanie PTH, czego odzwierciedleniem jest nadmierna reakcja przytarczyc na hipokalcemię i początkowo rozlany, a następnie guzowy przerost tego narządu. Dodatkowo zmniejszenie aktywności nerkowej 1-α-hydroksylazy, w wyniku utraty czynnego miąższu nerek, przewagi hamującego działania FGF-23 nad stymulującym działaniem PTH i kwasicy, powoduje upośledzenie hydroksylacji 25-(OH)D<sub>3</sub> do kalcytriolu. Drugim mechanizmem prowadzącym do nasilenia niedoboru witaminy D jest ograniczenie ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe. Niedobór 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> zmniejsza zależne od kalbindyny wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego co nasila hipokalcemię. Innymi czynnikami nasilającymi zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej są kwasica metaboliczna, wzmożony katabolizm, przewlekły stan zapalny, zaburzenia odżywiania, niska aktywność fizyczna i stosowanie niektórych leków np. heparyn [28].

Ogólnoustrojowy charakter zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej został podkreślony w definicji sformułowanej przez KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), która określa je jako zaburzenia gospodarki mineralnej i kostnej występujące u chorych z przewlekłymi chorobami nerek (CKD-MBD – chronic kidney disease – mineral and bone disorders) obejmujące:

- nieprawidłowości przemiany wapniowej, fosforanowej, PTH i witaminy D,
- nieprawidłowości obrotu kostnego, mineralizacji, objętości, wzrostu liniowego i wytrzymałości kości oraz
- zwapnienia naczyń krwionośnych lub innych tkanek miękkich [33].

Konsekwencje zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej w PChN były przedmiotem licznych badań. Wykazano, że zaburzenia te, a zwłaszcza hiperfosfatemia, są czynnikami ryzyka zwiększonej śmiertelności ogólnej i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [5,18,31,36,52]. Metaanaliza badań przeprowadzonych w latach 1947–2010 wskazuje, że jedynie zwiększenie stężenia fosforu jest

Tabela 1. Czynniki wpływające na proces kalcyfikacji naczyń

Czynniki hamujące	Czynniki nasilające
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pirofosforany</li> <li>• jony magnezu</li> <li>• osteopontyna</li> <li>• osteoprotegeryna</li> <li>• fetuina A</li> <li>• MGP (matrix gla-protein)</li> <li>• BMP-7 (białko morfogenetyczne kości typu 7)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fosforany nieorganiczne</li> <li>• TNF-<math>\alpha</math></li> <li>• TGF-<math>\beta</math></li> <li>• CRP</li> <li>• leptyna</li> </ul>

czynnikiem ryzyka zgonu w populacji chorych z PChN. Natomiast dowody na związek między stężeniem wapnia i PTH a ryzykiem zgonu i incydentów sercowo-naczyniowe są hipotetyczne [50]. Chociaż w niektórych badaniach obserwowano, że zwiększona podaż wapnia w diecie wiąże się z nasileniem zwapnień w tętnicach [13]. Jednak nie wszystkie badania potwierdziły związek między nasileniem zwapnień a grubością kompleksu błony środkowej i wewnętrznej [49].

Ogniwem patogenetycznym łączącym hiperfosfatemię ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego jest kalcyfikacja tętnic wieńcowych i obwodowych oraz zastawek serca obserwowana nawet u młodych chorych dializowanych [22,23,58]. Wykazano, że częstość występowania zwapnień w tętnicach wieńcowych u chorych hemodializowanych jest 2,5–5-krotnie większa niż w populacji ogólnej [9]. Natomiast podawanie chlorowodoru selenameru, który obniża stężenia fosforu i wapnia powoduje wolniejszy rozwój zwapnień [42].

Wapnienie tętnic polega na odkładaniu się w błonie wewnętrznej lub środkowej kryształów hydroksyapatytu wapnia, kwaśnego fosforanu wapnia (bruszytu) lub dwuwodnego szczawianu wapnia (wedelitu) [14].

Wapnienie błon wewnętrznych zachodzi przede wszystkim w tętnicach typu mięśniowego i polega na odkładaniu się soli wapnia w zmianach miażdżycowych [55]. W procesie miażdżycy obserwowane jest m.in. nasilenie procesu apoptozy komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych (VSMC) [38], a ciała apoptotyczne w blaszkach miażdżycowych przypominają pęcherzyki macierzy inicjujące proces wapnienia [34]. Kalcyfikacja blaszek miażdżycowych jest integralną częścią procesu miażdżycowego. Zwiększa sztywność blaszek miażdżycowych oraz ich podatność na pęknięcie przy zmianach naprężenia ściany tętnicy związanymi z wahaniami ciśnienia. Nasilenie tego procesu zwiększa się z wiekiem i jest zależne od występowania klasycznych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy, takich jak cukrzyca, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu [10].

Zwapnienia warstwy środkowej umiejscawiają się w komórkach mięśni gładkich błony sprężystej dużych i średnich naczyń (typu Monckeberga) i mają charakter rurowatych zmian ogniskowych [39]. Częściej występują u ludzi młodych z PChN i cukrzycą, u których zmiany miażdżycowe są jeszcze niewielkie, a ich nasilenie zależy od czasu trwania dializoterapii oraz zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej

i dawki podawanych doustnie preparatów wapnia [10,39], a także współwystępowania przewlekłej układowej reakcji zapalnej (tab. 1). Ten typ kalcyfikacji tętnic powoduje zmniejszenie ich elastyczności i zwiększenie sztywności, co jest przyczyną zaburzenia funkcji tętnic sprężystych, czego następstwem jest wzrost ciśnienia skurczowego i obniżenie ciśnienia rozkurczowego, zwiększenie obciążenia skurczowego lewej komory i jej przerostu oraz zmniejszenia przepływu krwi przez naczynia wieńcowe w rozkurczu [30].

Ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z kalcyfikacją błony środkowej jest niższe niż u tych ze zmianami miażdżycowymi, ale istotnie wyższe niż u osób bez kalcyfikacji naczyń [39].

Zmiany o charakterze kalcyfikacji mogą się również umiejscawiać w drobnych tętniczkach, co nazwano wapniejącą arteriopatią związaną z mocznicą (*calcific uremic arteriopathy*), dawniej kalcyliflaksją. W PChN obserwuje się współwystępowanie wszystkich powyższych typów kalcyfikacji [21].

#### PATOGENEZA KALCYFIKACJI TĘTNIC

Początkowo uważano, że proces kalcyfikacji tętnic ma charakter biernego odkładania się w ścianie naczyń wapnia i fosforanów, spowodowanego ich wysokimi stężeniami. Jednak późniejsze badania wykazały, że jest to proces aktywny zbliżony do kościotworzenia.

Zgodnie z koncepcją Mizobuchiego i wsp. [45] kościotworzenie w naczyniach jest indukowane przez zaburzenia metaboliczne, takie jak hiperfosfatemia, hiperglikemia, dyslipidemia i stres oksydacyjny. Czynniki te stymulują transformację komórek mięśni gładkich naczyń VSMC (vascular smooth muscle cells) w komórki o fenotypie osteochondrocytów u myszy i osteoblastów u ludzi. Po transformacji komórki te stają się zdolne do syntezy białka macierzy kostnej typu 2 (BMP2), białka macierzy Gla i osteopontyny [53]. Osteoblasty w ścianie naczyniowej mogą również powstawać z komórek mezenchymalnych – perycytów. Przypuszcza się, że około 10–30% perycytów może ulec przekształceniu w komórki kostne [56].

W badaniach doświadczalnych wykazano, że proces różnicowania VSMC w kierunku osteoblastów jest zależny od czynnika transkrypcyjnego RUNX2 (runt-related transcription factor 2), znanego również jako CBF- $\alpha$ -1 (core-binding factor subunit alpha-1) [29]. Zmiany ekspresji genów są wynikiem zaburzeń równowagi między działaniem czynników pobudzających oraz hamujących transkrypcję genów, które występują w PChN [51]. Sugeruje się, że głównym czynnikiem zwiększającym ekspresję *RUNX2* w PChN jest hiperfosfatemia, a także niezidentyfikowane toksyny mocznicowe [12]. Yang i wsp. [60] wykazali, że *in vitro* hiperkalcemia i hiperfosfatemia nasilają w VSMC aktywność zależnego od sodu transportera typu III dla fosforanów (Pit-1) [60]. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że hiperfosfatemia w komórkach VSMC nasila metylację sekwencji DNA promotora hamując ekspresję genu transgeliny (*SM22 $\alpha$* ) białka charakterystycznego dla komórek mięśniowych, a nasila ekspresję czynnika transkrypcyjnego *RUNX2* [47]. Wzmocniona ekspresja oraz aktywacja *RUNX2* w wyniku fosforylacji zależnej od kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK

– mitogen-activated protein kinase) inicjuje transformację VSMC do osteoblastów [20]. Białka morfogenetyczne kości (BMP), PTH i rodzina FGF-2 działając poprzez szlak MAPK zwiększają aktywność RUNX2. Innymi czynnikami transkrypcyjnymi wpływającymi na różnicowanie VSMC w kierunku osteoblastycznej linii komórkowej są osterix [43] oraz Msx2 [54], które nasilają transkrypcję genów osteoblastów oraz stymulują tworzenie pęcherzyków macierzy. Powstawanie pęcherzyków macierzy [2] zawierających struktury wiążące wapń i fosforany jest odpowiedzialne za proces powstawania hydroksyapatytu.

W przebiegu PChN obserwowano również zmiany ekspresji takich czynników regulujących powstawanie tkanki kostnej jak osteokalcyna i osteopontyna.

Innymi czynnikami wpływającymi na proces wapnienia tętnic są białka osocza, takie jak białko Gla macierzy (MPG – matrix GLA protein), które hamuje różnicowanie komórki mezenchymalnych do linii osteoblastycznej poprzez inhibicję działania czynnika stymulującego BMP2 [8]. U myszy pozbawionych genu *MGP* obserwowano nasilenie zwapnień naczyniowych, a także rozwój osteoporozy i występowanie złamań patologicznych [40]. Aktywacja MPG jest zależna od potranslacyjnej  $\gamma$ -karboksylacji reszt glutaminowych (Glu), z udziałem zredukowanej postaci witaminy K ( $KH_2$ ) będącej kofaktorem  $\gamma$ -karboksylazy. Dlatego niedobór witaminy K, a zwłaszcza witaminy  $K_2$ , który często występuje u pacjentów hemodializowanych zmniejsza aktywność MGP i nasila rozwój zwapnień naczyniowych [37]. Jednak u ludzi zależność między ekspresją *MGP* a nasileniem zwapnień wykazano jedynie w tętnicy nadbrzuszej [46].

### **FGF-23 I BIAŁKO KLOTHO JAKO POTENCJALNE CZYNNIKI RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO U CHORYCH Z PChN**

FGF-23 oraz jego koreceptor białko Klotho są zidentyfikowanymi w ostatnich latach czynnikami uczestniczącymi w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej.

FGF-23 jest białkiem złożonym z 252 aminokwasów o masie cząsteczkowej 28–32 kDa, wytwarzanym głównie przez osteoblasty i osteocyty, kodowanym przez gen umiejscowiony na chromosomie 12p13. FGF-23 należy do rodziny tzw. fosfatonin, czyli czynników o działaniu fosfaturycznym, synergistycznym do PTH. Działanie fosfaturyczne FGF-23 wywiera wiążąc się ze swoimi receptorami (FGFR) na komórkach nabłonka cewki proksymalnej z udziałem koreceptora – białka transbłonowego Klotho. Mechanizm ten związany jest z hamowaniem aktywności kotransporterów sodowo-fosforanowych typu IIa i IIc na rąbku szczotczkowym nabłonka cewek proksymalnych. Oprócz działania fosfaturycznego FGF-23 hamuje aktywność 1-alfa-hydroksylazy-25(OH)D i stymuluje działanie 24-hydroksylazy, przez co zmniejsza syntezę  $1,25(OH)_2D_3$  i zwiększa degradację  $25(OH)D_3$  [41]. Unieczynnienie FGF-23 zachodzi pod wpływem endopeptydazy PHEX (phosphate regulating gene with homology to endopeptidase on the X chromosome).

Niedawno opublikowano pierwsze wyniki badań wskazujące, że FGF-23 może być jedną z toksyn mocznicowych i wywierać niekorzystne biologiczne działania. W badaniach doświadczalnych obserwowano, że podawanie myszom FGF-23 powodowało przerost mięśnia lewej komory [16].

Wzrost stężenia FGF-23 występuje już w 2 stadium PChN, a u chorych rozpoczynających dializoterapię stężenie tego białka może być nawet 1000-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej [27]. Wyniki wieloośrodkowego badania CRIC (*The Chronic Renal Insufficiency Cohort Study*), w którym obserwowano 3 612 chorych z 2–4 stadium PChN (eGFR-20–70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wykazały, że podwyższone stężenie FGF-23 jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu. Jego podwyższone stężenie było związane z większą masą oraz przerostem mięśnia lewej komory serca ocenianymi na podstawie badania echokardiograficznego [16,27]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach przeprowadzonych w populacji chorych rozpoczynających hemodializoterapię [24,25]. Wydaje się zatem, że zmiany stężenia FGF-23 są drugim, oprócz hiperfosfatemii i związanej z nią nasiloną kalcyfikacją tętnic, ważnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z PChN. Dlatego nefarmakologiczna i farmakologiczna modyfikacja tych czynników ryzyka stanowi ważny cel terapeutyczny w PChN. Możliwości terapeutyczne przedstawiono w tabeli 2 [3]. Lekiem, z którym wiąże się duże nadzieje w aspekcie zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z PChN jest kalcymimetyk II generacji – cinakalcet. Poniżej zostaną omówione wyniki aktualnych badań dotyczących korzyści wynikających ze stosowania tego leku u chorych z PChN.

### **WPLYW STOSOWANIA CINAKALCETU NA GOSPODARKE WAPNIOWO-FOSFORANOWĄ**

Cinakalcet jest kalcymimetykiem II generacji, pierwszym lekiem z tej grupy zastosowanym w terapii nadczynności przytarczyc u człowieka.

Mechanizm działania kalcymimetyków obejmuje bezpośrednie działanie agonistyczne (typ I) lub obniżenie progu pobudzenia CaSR przez jony wapnia (typ II). Do kalcymimetyków I typu – agonistów CaSR należą jony dwuwartościowe np. wapnia i magnezu. Kalcymimetyki II typu – powodujące zmianę konformacji domeny pozakomórkowej CaSR, obejmują preparaty I generacji: NPS-467 i NPS-568 oraz II generacji – cinakalcet. Allosteryczna modulacja CaSR na komórkach głównych przytarczyc nasila aktywację receptora przez zewnątrzkomórkowy wapń, co w efekcie hamuje syntezę i wydzielanie PTH [48].

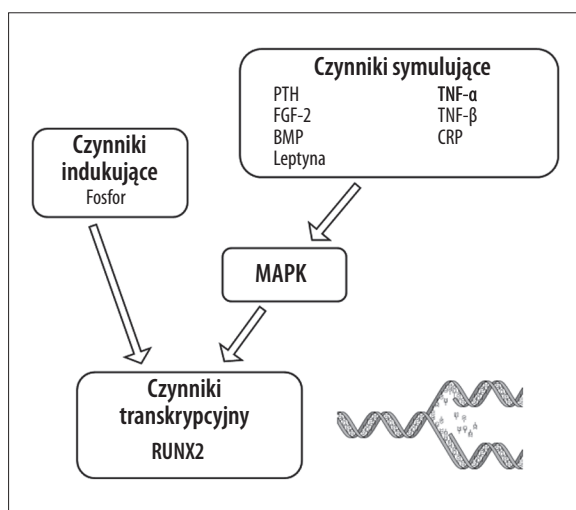
Wyniki badań klinicznych wykazały, że stosowanie cinakalcetu wpływa korzystnie na gospodarkę wapniowo-fosforanową u chorych hemodializowanych z wtórną nadczynnością przytarczyc.

W dużym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym cinakalcet stosowano przez 26 tygodni u 371 hemodializowanych pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc (iPTH  $\geq 300$  pg/ml), a grupę kontrolną stanowiło 370 chorych otrzymujących placebo. W obu grupach pacjentom dostosowywano dawki preparatów wapnia oraz analogów witaminy D. Założony cel badania – obniżenie iPTH  $< 250$  pg/ml – osiągnięto u 43% badanych w grupie leczonej cinakalcetem i u 5% osób otrzymujących placebo (22). Podobne wyniki uzyskano w kolejnych badaniach 3 fazy u pacjentów hemodializowanych i dializowanych otrzewnowo. Również w badaniu TARGET [7], które objęło 444 pacjentów dializowanych z wtórną nadczynnością przytarczyc (początkowe stężenia iPTH wynosiły



Tabela 2. Leczenie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek

Dieta	Ograniczenie podaży fosforanów do 800-1000 mg/dobę
Usuwanie fosforanów z organizmu	• adekwatna dializoterapia
Wiązanie fosforanów w przewodzie pokarmowym	• preparaty zawierające wapń: węglan i octan wapnia • preparaty niezawierające wapnia: węglan lantanu, chlorowoderek sevelameru
Hamowanie wydzielania PTH	• witamina D i jej aktywne metabolity: kalcytriol, alfacalcidol • analogi witaminy D: parikalcitol, dokserkalcyferol, • kalcymimetyki: cinakalcet
Niszczenie rozrośniętych przytarczyc	• wstrzykiwanie alkoholu do przytarczyc • paratyreidektomia chirurgiczna



Ryc. 1. Czynniki regulujące ekspresję genów kalcyfikacji w komórkach ulegających transformacji do osteoblastów (osteoblast-like cells). MAPK (białkowa kinaza fosforanowa aktywowana mitogenem), RUNX2 (runt-related transcription factor 2)

300–800 pg/ml) podawanie cinakalcetu w skojarzeniu ze stałymi, dożylnymi dawkami analogów witaminy D lub bez spowodowało obniżenie iPTH <300 pg/ml u 62% badanych, a u 54% uzyskano jednocześnie wartości Ca × P <55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>. Stosowanie analogów witaminy D nie wpływało na efekty terapii cinakalcetem (skuteczność 54 i 53% odpowiednio u leczonych i nieleczonych analogami witaminy D). Należy jednak zauważyć, że grupa, w której nie stosowano analogów witaminy D była znacznie mniejsza (N=76 vs. N=299) [7].

Skuteczność leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej cinakalcetem potwierdziły także wyniki wielośrodkowego, randomizowanego badania OPTIMA (*Open-Label, Randomized Study Using Cinalacet to Improve Achievement of KDOQI Targets in Patients with End-Stage Renal Disease*) bez ślepej próby. W badaniu, którego celem było uzyskanie zalecanych przez KDOQI wartości iPTH 150–300 pg/ml, Ca × P <55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>, stężenia wapnia w surowicy <9,5 mg/dl i fosforanów <5,5 mg/dl, pacjentów hemodializowanych ze źle kontrolowaną wtórną nadczynnością przytarczyc włączano do grupy leczonej cinakalcetem (N=368) lub grupy kontynuującej leczenie konwencjonalne (N=184). Dawki analogów witaminy D oraz preparatów

wiązujących fosforany w przewodzie pokarmowym zmieniało elastycznie w zależności od stężenia wapnia i fosforanów w surowicy. Docelowe stężenia iPTH uzyskano u 71% leczonych cinakalcetem i 22% badanych, u których stosowano terapię konwencjonalną, wapnia odpowiednio u 76 i 33%, fosforanów u 63 i 50%, a Ca × P u 77 i 58%. Należy podkreślić, że w grupie leczonych cinakalcetem dawki analogów witaminy D zredukowano o 22% [44].

Podobnie w wielośrodkowym randomizowanym badaniu ACHIEVE, w którym po trzytygodniowym okresie bez stosowania analogów witaminy D (wash out) – średnie stężenie iPTH wzrosło u chorych do 600 pg/ml, u 87 pacjentów zastosowano cinakalcet z małą stałą dawką analogów witaminy D, a 86 jedynie wzrastające dawki analogów witaminy D (parikalcitolu lub doxercalciferolu stosowanych dożylnie), w obu grupach dodatkowo podawano preparaty wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym, u 68% leczonych cinakalcetem uzyskano co najmniej 30% obniżenie stężenia iPTH, podczas gdy w grupie leczonej analogami witaminy D u 36% [17].

Wyniki badań klinicznych znalazły potwierdzenie w uzyskanych w dużym wielośrodkowym badaniu obserwacyjnym z udziałem 1865 pacjentów w codziennej praktyce klinicznej (badanie ECHO). Obniżenie stężenia iPTH, fosforanów i wapnia obserwowano już po 3 miesiącach leczenia 50 mg/dobę cinakalcetu, a po 12 miesiącach ich stężenia były niższe odpowiednio o 50, 9 i 6% [57].

Połączona analiza wyników 4 randomizowanych badań z udziałem 697 chorych leczonych cinakalcetem i 487 leczonych konwencjonalnie wykazała, że zastosowanie kalcymimetyku znacznie zmniejsza ryzyko paratyreidektomii, złamań i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych [15].

#### WPLYW LECZENIA CINAKALCETEM NA RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Wyniki badań doświadczalnych oceniające wpływ cinakalcetu na powstawanie zwapnień naczyniowych są bardzo obiecujące. Kawata i wsp. [32] stwierdzili, że stosowanie cinakalcetu obniżało ekspresję genów osteokalcyny, osteopontyny i RUNX2 w ścianie aorty szczurów. Nie wykazano jednak czy działanie to było jedynie następstwem zmniejszenia stężeń PTH, wapnia, fosforu oraz iloczynu Ca × P.

Zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych leczonych cinakalcetem jest bardzo prawdopodobne nie tylko z powodu obniżenia stężenia fosforanów w surowicy, ale również bezpośredniego wpływu leku na CaSR umiejscowione nie tylko w przytarczycach i tkance kostnej, ale również w naczyniach i kardiomiocytach [11].

W 26-miesięcznym badaniu obserwacyjnym, opublikowanym przez Blocka i wsp. [6], które objęło 19 186 pacjentów hemodializowanych, w tym 5 976 leczonych cinakalcetem, wskaźnik całkowitej śmiertelności w grupie leczonej cinakalcetem był o 27% niższy niż w grupie nieotrzymującej tego leku i wynosił odpowiednio 17,6 i 23,0 zgonów/100 pacjento-lat. Również wskaźnik śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych był o 24% niższy w grupie leczonej cinakalcetem i wynosił odpowiednio 8,1 vs. 10 zgonów/100 pacjento-lat.

Z kolei w badaniu ADVANCE, którego celem była ocena skuteczności 52-tygodniowego stosowania cinakalcetu z niskimi dawkami analogów witaminy D w hamowaniu progresji zwapnień w naczyniach wieńcowych ocenianych metodą bramkowanej tomografii komputerowej (CAC), które objęło 360 chorych hemodializowanych z istotnymi klinicznie CAC (w skali Agatston  $\geq 30$ ), w grupie leczonej cinakalcetem CAC wzrósł o 24%, a w grupie nieotrzymującej cinakalcetu o 31% ( $p=0,07$ ). Jedynie dodatkowa analiza wolumetryczna wykazała większą progresję zwapnień w grupie chorych nieotrzymujących cinakalcetu (30% vs. 22%,  $p=0,009$ ). Po skorygowaniu tego parametru ze względu na stężenie fosforu przyrost CAC był w grupie nieleczonej cinakalcetem jeszcze większy (odpowiednio 42 i 26%,  $p=0,03$ ) [19].

Obecnie czekamy na wyniki dużego wielośrodkowego badania EVOLVE (*Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events*) oceniającego wpływ stosowania cinakalcetu na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u chorych hemodializowanych. Badanie to, obejmujące grupę 3 883 pacjentów rozpoczęto we wrześniu 2006 r. Wydaje się, że jego wyniki pozwolą na ocenę skuteczności leczenia cinakalcetem nie tylko w redukcji śmiertelności ogólnej, sercowo-naczyniowej, incydentów sercowo-naczyniowych, udarów, incydentów związanych z naczyniami obwodowymi, ale również złamań kości i ryzyka paratyreoidektomii [1].

## PIŚMIENNICTWO

[1] AMGEN. E.V.O.L.V.E. Trial™: Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00345839> (25.09.2012)

[2] Anderson H.C.: Molecular biology of matrix vesicles. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 1995; 314: 266–280

[3] Antczak A., Myśliwiec M., Pruszczyk P.: *Wielka Interna Nefrologia*. Medical Tribune 2009; 356–359

[4] Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K.: Association of serum phosphorus and calcium  $\times$  phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998; 31: 607–617

[5] Block G.A., Klassen P.S., Lazarus J.M., Ofsthun N., Lowrie E.G., Chertow G.M.: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004; 15: 2208–2218

## WPLYW STOSOWANIA CINAKALCETU NA STĘŻENIE FGF-23

Analiza wpływu leczenia cinakalcetem na stężenie w surowicy FGF-23 została przeprowadzona u 91 hemodializowanych pacjentów uczestniczących w badaniu ACHIEVE. Stosowanie rosnących dawek cinakalcetu w połączeniu z małymi dawkami analogów witaminy D spowodowało znaczne obniżenie stężenia w surowicy FGF-23 w porównaniu z terapią opartą na stosowaniu jedynie analogów witaminy D. Obniżenie stężenia FGF-23 było wprost proporcjonalne do zmian stężeń fosforanów i wapnia, ale nie iPTH [59].

Podobne wyniki uzyskali Koizumi i wsp. [35], w grupie 52 hemodializowanych z wtórną nadczynnością przytarczyc leczonych cinakalcetem. W okresie 52-tygodniowej obserwacji zmiana dawkowania analogów witaminy D była dopuszczalna jedynie w przypadku obniżania się stężenia wapnia mimo zwiększenia dawek węglanu wapnia. Obniżenie stężenia FGF-23 stwierdzone już po 12 tygodniach terapii i utrzymało się do końca badania wykazując związek ze zmianami stężenia wapnia i fosforanów, ale nie iPTH.

Również Hryszko i wsp. [26] w niewielkiej ( $N=34$ ) grupie pacjentów hemodializowanych z wtórną nadczynnością przytarczyc obserwowali istotne obniżenie FGF-23 u 18 chorych, którzy ukończyli 6-miesięczne badanie, w którym stosowano cinakalcet ze stałymi dawkami analogów witaminy D i preparatów wiążących fosforany.

## PODSUMOWANIE

Cinacalcet stosowany w terapii wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek skutecznie koryguje zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz powoduje obniżenie stężenia FGF-23. Obniżenie stężenia fosforanów i FGF-23 w krążeniu korzystnie wpływa na zahamowanie wapnienia tętnic i przerostu mięśnia lewej komory serca. Jednak wyniki dotychczas opublikowanych badań nie dostarczyły niepodważalnych dowodów wskazujących na hamowanie progresji zwapnień w naczyniach wieńcowych i redukcję śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych u pacjentów dializowanych z wtórną nadczynnością przytarczyc leczonych cinakalcetem. Wydaje się, że publikacja wyników trwającego badania EVOLVE rozstrzygnie istniejące wątpliwości.

[6] Block G.A., Zaun D., Smits G., Persky M., Brillhart S., Nieman K., Liu J., St. Peter W.L.: Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 2010; 78: 578–589

[7] Block G.A., Zeig S., Sugihara J., Chertow G.M., Chi E.M., Turner S.A., Bushinsky D.A.: Combined therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008; 23: 2311–2318

[8] Boström K., Tsao D., Shen S., Wang Y., Demer L.L.: Matrix GLA protein modulates differentiation induced by bone morphogenetic protein-2 in C3H10T1/2 cells. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 14044–14052

[9] Braun J., Oldendorf M., Moshage W., Heidler R., Zeitler E., Luft F.C.: Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 1996; 27: 394–401

[10] Briet M., Pierre B., Laurent S., London G.M.: Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int.*, 2012; 82: 388–400

- [11] Brown E.M., MacLeod R.J.: Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol. Rev.*, 2001; 81: 239–297
- [12] Chen N.X., Duan D., O'Neill K.D., Wolosi G.O., Koczman J.J., Laclair R., Moe S.M.: The mechanisms of uremic serum-induced expression of bone matrix proteins in bovine vascular smooth muscle cells. *Kidney Int.*, 2006; 70: 1046–1053
- [13] Chertow G.M., Raggi P., Chasan-Taber S., Bommer J., Holzer H., Burke S.K.: Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004; 19: 1489–1496
- [14] Contiguglia S.R., Alfrey A.C., Miller N.L., Rannels D.E., Le Geros R.Z.: Nature of soft tissue calcification in uremia. *Kidney Int.*, 1973; 4: 229–235
- [15] Cunningham J., Danese M., Olson K., Klassen P., Chertow G.M.: Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.*, 2005; 68: 1793–1800
- [16] Faul C., Amaral A.P., Oskouei B., Hu M.C., Sloan A., Isakova T., Gutiérrez O.M., Aguillon-Prada R., Lincoln J., Hare J.M., Mundel P., Morales A., Scialla J., Fischer M., Soliman E.Z., Chen J., Go A.S., Rosas S.E., Nessel L., Townsend R.R., Feldman H.I., St. John Sutton M., Ojo A., Gadegebeku C., Di Marco G.S., Reuter S., Kentrup D., Tiemann K., Brand M., Hill J.A., Moe O.W., Kuro-O M., Kusek J.W., Keane M.G., Wolf M.: FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J. Clin. Invest.*, 2011; 121: 4393–4408
- [17] Fishbane S., Shapiro W.B., Corry D.B., Vicks S.L., Roppolo M., Rappaport K., Ling X., Goodman W.G., Turner S., Charytan C.: Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 3: 1718–1725
- [18] Floege J., Kim J., Ireland E., Chazot C., Druke T., de Francisco A., Kronenberg F., Marcelli D., Passlick-Deetjen J., Scherthaner G., Fouqueray B., Wheeler DC., ARO Investigators: Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2011; 26: 1948–1955
- [19] Floege J., Raggi P., Block G.A., Torres P.U., Csiky B., Naso A., Nossuli K., Moustafa M., Goodman W.G., Lopez N., Downey G., Dehmel B., Chertow G.M.: Study design and subject baseline characteristics in the ADVANCE Study: effects of cinacalcet on vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2010; 25: 1916–1923
- [20] Franceschi R.T., Xiao G.: Regulation of the osteoblast-specific transcription factor, Runx2: Responsiveness to multiple signal transduction pathways. *J. Cell. Biochem.*, 2003; 88: 446–454
- [21] Giachelli C.M.: Vascular calcification mechanisms. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004; 15: 2959–2964
- [22] Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D., Yoon C., Gales B., Sider D., Wang Y., Chung J., Emerick A., Greaser L., Elashoff R.M., Salusky I.B.: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 342: 1478–1483
- [23] Goodman W.G., London G., Amann K., Block G.A., Giachelli C., Hruska K.A., Ketteler M., Levin A., Massy Z., McCarron D.A., Raggi P., Shanahan C.M., Yorioka N., Vascular Calcification Work Group: Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2004; 43: 572–579
- [24] Gutiérrez O.M., Januzzi J.L., Isakova T., Laliberte K., Smith K., Collerone G., Sarwar A., Hoffmann U., Coglianese E., Christenson R., Wang T.J., deFilippi C., Wolf M.: Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation*, 2009; 119: 2545–2552
- [25] Gutiérrez O.M., Mannstadt M., Isakova T., Rauh-Hain J.A., Tamez H., Shah A., Smith K., Lee H., Thadhani R., Jüppner H., Wolf M.: Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 359: 584–592
- [26] Hryszko T., Brzosko S., Rydzewska-Rosolowska A., Koc-Zorawska E., Mysliwiec M.: Cinacalcet lowers FGF-23 level together with bone metabolism in hemodialyzed patients with secondary hyperparathyroidism. *Int. Urol. Nephrol.*, 2012; 44: 1479–1486
- [27] Isakova T., Wahl P., Vargas G.S., Gutiérrez O.M., Scialla J., Xie H., Appleby D., Nessel L., Bellovich K., Chen J., Hamm L., Gadegebeku C., Horwitz E., Townsend R.R., Anderson C.A., Lash J.P., Hsu C.Y., Leonard M.B., Wolf M.: Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.*, 2011; 79: 1370–1378
- [28] Ishimura E., Nishizawa Y., Inaba M., Matsumoto N., Emoto M., Kawaqishi T., Shoji S., Okuno S., Kim M., Miki T., Morii H.: Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int.*, 1999; 55: 1019–1027
- [29] Iyemere V.P., Proudfoot D., Weissberg P.L., Shanahan C.M.: Vascular smooth muscle cell phenotypic plasticity and the regulation of vascular calcification. *J. Intern. Med.*, 2006; 260: 192–210
- [30] Jaroszyński A.J., Jaroszyńska A.: Kalcyfikacja naczyń wieńcowych u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. *Choroby Serca i Naczyń*, 2011; 8: 139–143
- [31] Kalantar-Zadeh K., Kuwae N., Regidor D.L., Kovesdy C.P., Kilpatrick R.D., Shinaberger C.S., McAllister C.J., Budoff M.J., Salusky I.B., Kopple J.D.: Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 2006; 70: 771–780
- [32] Kawata T., Nagano N., Obi M., Miyata S., Koyama C., Kobayashi N., Wakita S., Wada M.: Cinacalcet suppresses calcification of the aorta and heart in uremic rats. *Kidney Int.*, 2008; 74: 1270–1277
- [33] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group: KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.*, 2009; 113: S1–S130
- [34] Kockx M.M.: Apoptosis in the atherosclerotic plaque: quantitative and qualitative aspects. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998; 18: 1519–1522
- [35] Koizumi M., Komaba H., Nakanishi S., Fujimori A., Fukagawa M.: Cinacalcet treatment and serum FGF23 levels in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2012; 27: 784–790
- [36] Kovesdy C.P., Kuchmak O., Lu J.L., Kalantar-Zadeh K.: Outcomes associated with serum calcium level in men with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010; 5: 468–476
- [37] Krueger T., Westenfeld R., Schurgers L., Brandenburg V.: Coagulation meets calcification: the vitamin K system. *Int. J. Artif. Organs*, 2009; 32: 67–74
- [38] Littlewood T.D., Bennett M.R.: Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2003; 14: 469–475
- [39] London G.M., Guérin A.P., Marchais S.J., Métivier F., Pannier B., Adda H.: Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause cardiovascular mortality. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 18: 1731–1740
- [40] Luo G., Ducey P., McKee M.D., Pinero G.J., Loyer E., Behringer R.R., Karsenty G.: Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*, 1997; 386: 78–81
- [41] Małyszko J.: Białko Klotho a przewlekła choroba nerek. *Forum Nefrologiczne*, 2009; 2: 69–73
- [42] Mathew S., Lund R.J., Strebeck F., Tustison K.S., Geurs T., Hruska K.A.: Reversal of the adynamic bone disorder and decreased vascular calcification in chronic kidney disease by sevelamer carbonate therapy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007; 18: 122–130
- [43] Mathew S., Tustison K.S., Sugatani T., Chaudhary L.R., Rifas L., Hruska K.A.: The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 19: 1092–1105
- [44] Messa P., Macário F., Yaqoob M., Bouman K., Braun J., von Albertini B., Brink H., Maduell F., Graf H., Frazao J.M., Bos W.J., Torregrosa V., Saha H., Reichel H., Wilkie M., Zani V.J., Molemans B., Carter D., Locatelli F.: The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 3: 36–45
- [45] Mizobuchi M., Towler D., Slatopolsky E.: Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009; 20: 1453–1464
- [46] Moe S.M., Chen N.X.: Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ. Res.*, 2004; 95: 560–567
- [47] Montes de Oca A., Madueno J.A., Martínez-Moreno J.M., Guerrero F., Muñoz-Castaneda J., Rodríguez-Ortiz M.E., Mendoza F.J., Almaden Y., Lopez I., Rodríguez M., Aguilera-Tejero E.: High-phosphate-induced calcification is related to SM22 $\alpha$  promoter methylation in vascular smooth muscle cells. *J. Bone Miner. Res.*, 2010; 25: 1996–2005
- [48] Nemeth E.F., Steffey M.E., Hammerland L.G., Hung B.C., Van Wagenen B.C., DelMar E.G., Balandrin M.F.: Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 4040–4045

- [49] Ossareh S., Alaei A., Saedi D.: Carotid intima-media thickness in maintenance hemodialysis patients: role of cardiovascular risk factor. *Iran. J. Kidney Dis.*, 2011; 5: 169–174
- [50] Palmer S.C., Hayen A., Macaskill P., Pellegrini F., Craig J.C., Elder G.J., Strippoli G.F.: Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2011; 305: 1119–1127
- [51] Renneberg R.J., Schurgers L.J., Kroon A.A., Stehouwer C.D.: Arterial calcifications. *J. Cell. Mol. Med.*, 2010; 14: 2203–2210
- [52] Schwarz S., Trivedi B.K., Kalantar-Zadeh K., Kovesdy C.P.: Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 1: 825–831
- [53] Shanahan C.M., Cary N.R., Metcalfe J.C., Weissberg P.L.: High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J. Clin. Invest.*, 1994; 93: 2393–2402
- [54] Shao J.S., Aly Z.A., Lai C.F., Cheng S.L., Cai J., Huang E., Behrmann A., Towler D.A.: Vascular Bmp Msx2 Wnt signalling and oxidative stress in arterial calcification. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2007; 1117: 40–50
- [55] Stary H.C.: Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000; 72(Suppl.5): 1297S–1306S
- [56] Tintut Y., Alfonso Z., Saini T., Radcliff K., Watson K., Boström K., Demer L.L.: Multilineage potential of cells from the artery wall. *Circulation*, 2003; 108: 2505–2510
- [57] Ureña P., Jacobson S.H., Zitt E., Vervloet M., Malberti F., Ashman N., Leavey S., Rix M., Os I., Saha H., Ryba M., Bencova V., Baños A., Zani V., Fouque D.: Cinacalcet and achievement of the NFK/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice – the ECHO observational study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2009; 24: 2852–2859
- [58] Wang A.Y., Wang M., Woo J., Lam C.W., Li P.K., Lui S.F., Sanderson J.E.: Cardiac valvular calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003; 14: 159–168
- [59] Wetmore J.B., Liu S., Krebill R., Menard R., Quarles L.D.: Effects of cinacalcet and concurrent low-dose vitamin D on FGF23 levels in ESRD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010; 5: 110–116
- [60] Yang H., Curinga G., Giachelli C.M.: Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization *in vitro*. *Kidney Int.*, 2004; 66: 2293–2299

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.