

Cardiovascular complications in secondary hyperparathyroidism — specific changes, prevention and treatment

Powikłania sercowo-naczyniowe we wtórnej nadczynności przytarczyc — specyfika zmian, profilaktyka i leczenie

Andrzej Berszakiewicz, Agata Stanek, Aleksander Sieroń

Department and Clinic of Internal Diseases, Angiology and Physical Medicine in Bytom, Medical University of Silesia in Katowice, Poland (Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej w Bytomiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach)

Abstract

The incidence of chronic kidney diseases (CKD) is high and still growing. It is connected with demographic changes, as well as epidemics of civilization-related diseases, such as diabetes, arterial hypertension, obesity. As the active renal parenchyma is lost, the amount of complications accompanying the disease increases. One of the most frequent complications is the development of secondary hyperparathyroidism, which stimulates the occurrence of cardiovascular complications.

The authors of the study presented risk factors for vascular lesions in secondary hyperparathyroidism, the most frequent type of histological lesions in the cardiovascular system, as well as the principles for prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism.

Key words: chronic kidney disease, secondary hyperparathyroidism, cardiovascular complications, vascular calcification

Streszczenie

Częstość występowania przewlekłej choroby nerek (PChN) jest wysoka i stale wzrasta. Wiąże się to ze zmianami demograficznymi i epidemią chorób cywilizacyjnych takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość. W miarę utraty czynnego miąższu nerek narasta ilość powikłań towarzyszących tej chorobie. Jednym z najczęstszych jest rozwój wtórnej nadczynności przytarczyc, która stymuluje pojawianie się powikłań sercowo-naczyniowych. W pracy przedstawiono czynniki ryzyka powstania zmian naczyniowych we wtórnej nadczynności przytarczyc, najczęstsze rodzaje histologicznych układu sercowo-naczyniowego, oraz zasady profilaktyki i leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc.

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, wtórna nadczynność przytarczyc, powikłania sercowo-naczyniowe, kalcyfikacja naczyń

Acta Angiol 2013; 19: 4: 135–153

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Agata Stanek
Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej w Bytomiu
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. Batorego 15, 41–902 Bytom
tel.: +48 32 786 16 30
e-mail: astanek@tlen.pl

Introduction

Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is one of the most frequent complications in chronic kidney disease (CKD).

Numerous publications in the field of nephrology from recent years indicate that the frequency of incidence of chronic kidney disease (CKD) is high and growing sharply. An 'epidemic' of chronic kidney disease (CKD) is even mentioned. On the basis of the research done by PolNef it has been found that albuminuria, being a sensitive indicator of renal insufficiency, occurs in as much as 15% of the Polish population (in the USA — 11%) [1]. Some experts in the topic do not agree with the point concerning 'chronic kidney disease (CKD) pestilence' in reference to stages 1–4 of CKD, seeing the reasons of 'epidemic' increase in morbidity rate in the improper system used for defining CKD [2]. That entails the necessity of searching for new parameters, for example assessment of serum creatinine concentration (Scr/Q), which would allow the development of a new definition, making the classification independent of such elements as age, sex, or race [3]. On the other hand, it is unanimously agreed, that incidence and morbidity increases, worldwide, of stage 5 of CKD (the so-called pestilence of the final phase of chronic kidney disease) [2]. At the end of 2008, in Poland there were 12,783 patients undergoing haemodialysis, and 997 undergoing peritoneal dialysis. At the end of 2009 the number of patients undergoing dialyses was 16,520. The number of patients on renal replacement therapy is ever on the increase. Also, the age structure of dialyzed patients change, with elderly people dominating. The leading group of patients are those for whom diabetes is the undergoing cause for terminal renal insufficiency. The above reflects the contemporary social structure, particularly in highly developed societies. It also marks the pestilence of civilization-related diseases, including diabetes, arterial hypertension, or obesity. Due to substantial improvement of nephrologic care, and development of dialysis techniques, our patients not only live longer, but also survive to the time when complications of CKD occur, including also the development of secondary hyperparathyroidism (SHPT). This short paper aims at recalling the rudiments of vascular pathology in SHPT, as well as prevention and conservative therapy.

Secondary hyperparathyroidism — mechanisms of pathology development

The assessment of CKD progression, which means allowing to select the group of patients who are at risk to suffer complications in the course of the disease,

Wstęp

Wtórna nadczynność przytarczyc (WNP) jest jednym z najczęstszych powikłań przewlekłej choroby nerek (PChN).

Liczne publikacje nefrologiczne z ostatnich lat wskazują, że częstość występowania PChN jest wysoka i gwałtownie wzrasta. Wspomina się nawet o „epidemii” PChN. Na podstawie badań PolNef stwierdzono, że albuminuria, będąca czułym wskaźnikiem uszkodzenia nerek, dotyczy aż 15% populacji Polski (w Stanach Zjednoczonych 11%) [1]. Część znawców tematu nie zgadza się z tezą „epidemii PChN” w odniesieniu do stadiów 1–4 tej choroby, upatrując przyczyny „epidemicznego” narastania chorobowości w niewłaściwym systemie definiowania PChN [2]. Wskazuje się na konieczność poszukiwania nowych parametrów, na przykład oceny populacyjnie znormalizowanego surowiczego stężenia kreatyniny (Scr/Q), które pozwoliłyby na stworzenie nowej definicji, uniezależniając klasyfikację od takich elementów jak wiek, płeć czy rasa [3]. Natomiast zgodnie przyjmuje się, że w poważny sposób narasta w świecie zapadalność i chorobowość z powodu stadium 5 PChN (tzw. epidemia schyłkowej przewlekłej choroby nerek) [2]. W Polsce na koniec 2008 roku leczono metodą hemodializy 12 783 osoby, a dializie otrzewnowej poddano 997 pacjentów. Na koniec 2009 roku była to już grupa 16 520 osób. Liczba pacjentów leczonych nerkozastępczo stale wzrasta. Zmienia się także struktura wiekowa dializowanych — dominują osoby starsze. Wśród chorych wiodącą grupę stanowią pacjenci, u których podłożem terminalnej niewydolności nerek jest cukrzyca. Stanowi to odzwierciedlenie obecnej struktury społecznej, szczególnie w społeczeństwach wysoko rozwiniętych. Jest też efektem epidemii chorób cywilizacyjnych, w tym cukrzycy, nadciśnienia tętniczego czy otyłości. Z uwagi na znaczącą poprawę opieki nefrologicznej i rozwój technik dializacyjnych pacjenci nie tylko żyją dłużej, lecz również częściej dożywają do okresu wystąpienia powikłań PChN, w tym także do rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP). Niniejsza praca ma na celu przypomnienie podstaw tworzenia się patologii naczyńiowych we WNP oraz profilaktyki i leczenia zachowawczego.

Wtórna nadczynność przytarczyc — mechanizmy rozwoju patologii

Ocena stopnia zaawansowania PChN, a tym samym wyłonienie grupy pacjentów zagrożonych powikłaniami w jej przebiegu, jest niezwykle ważnym elementem profilaktyki i leczenia. Pozwala na wczesnym etapie wychwytywać patologię w przebiegu PChN, spowalniać ich rozwój i chroni przed wystąpieniem powikłań. Obowiązująca definicja wyróżnia 5 stadiów PChN (tab. 1).

Tabela I. Stadia przewlekłej choroby nerek (K/DOQI 2002) [4]**Table I.** Stages of chronic kidney diseases (K/DOQI 2002) [4]

Stadium Stage	Opis Description	eGFR [ml/min/1,73 m ²]
Stadium I Stage I	Uszkodzenie nerek z prawidłowym lub zwiększonym eGFR Kidney injury with normal or increased eGFR	> 90
Stadium II Stage II	Uszkodzenie nerek z niewielkim obniżeniem eGFR Kidney injury with slightly lower eGFR (mild)	60–90
Stadium III Stage III	Uszkodzenie nerek z umiarkowanym obniżeniem eGFR Kidney injury with moderately lower eGFR	30–59
Stadium IV Stage IV	Uszkodzenie nerek ze znacznym obniżeniem eGFR Kidney injury with significantly lower eGFR (severe)	15–29
Stadium V Stage V	Niewydolność nerek — dializoterapia Kidney failure — dialysis therapy	< 15

eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej

threatened with complications in its course, appears to be an extremely significant element of prevention and treatment. It allows, at an early stage, to recognize pathologies in the course of CKD, to slow down their development, and to prevent the development of complications. The binding definition distinguishes 5 stages of CKD (tab. 1). It is based upon the presence of 'kidney injury' and/or decreased value of the estimated glomerular filtration rate (eGFR) for at least 3 months [2].

Following the development of sodium-phosphate metabolism disturbances, it becomes obvious that qualification of the patient to adequate stage of CKD is important, as it compels undertake specific prophylaxis and treatment. It has been demonstrated that sodium-phosphate metabolism disturbances manifest as early as in stage 3 of CKD, while some latent deviations are noticeable even in stage 2 of CKD, that is when the patient, usually symptom-free, is not aware of having the disease or of developing any disturbances. The following appear, in that order: decreased concentration of vitamin D3, increased concentration of PTH, increased concentration of phosphates, as well as decrease calcium concentration in blood serum [5, 6].

Decrease of calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) concentration in kidneys, hyperphosphataemia, hypocalcaemia, as well as increased secretion of fibroblast growth factor 23 (FGF-23) are the main reasons leading — in case of patients with chronic renal insufficiency — to hyperparathyroidism and increased secretion of PTH [5, 7]. The role of those elements in the development of sodium-phosphate metabolism disturbances is worth noting here.

Calcium acts via calcium receptors (CaR) located on the surface of parathyroid glands, renal tubules, the alimentary tract, and bones. CaRs are most densely packed

Jej podstawą jest obecność „uszkodzenia nerek” i/lub zmniejszonej wartości szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) przez co najmniej 3 miesiące [2].

Patrząc na rozwój zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej oczywistym staje się, że kwalifikacja pacjenta do odpowiedniego stadium PChN jest istotna. Obliguje ona bowiem do podjęcia konkretnych działań profilaktycznych i leczniczych. Wykazano, że do ujawnienia się zaburzeń gospodarki fosforanowo-wapniowej dochodzi już w trzecim okresie PChN, a niektóre utajone odchylenia dostrzegalne są nawet w drugim okresie PChN, czyli w czasie, gdy chory, zwykle bezobjawowy, nie jest świadomy choroby ani rozwoju jakichkolwiek zaburzeń. Kolejno pojawiają się: spadek stężenia witaminy D3, wzrost stężenia parathormonu (PTH), podniesienie stężenia fosforanów i spadek stężenia wapnia w surowicy krwi [5, 6].

Spadek stężenia kalcytriolu (1,25-dihydroksykalcyferolu) w nerkach, hiperfosfatemia, hipokalcemia oraz wzrost wydzielania czynnika wzrostowego fibroblastów 23 (FGF-23, *fibroblast growth factor 23*) to główne czynniki prowadzące u chorych na przewlekłą niewydolność nerek do przerostu przytarczyc i zwiększonego wydzielania PTH [5, 7]. Warto w tym miejscu wspomnieć o roli tych elementów w rozwoju zaburzeń wapniowo-fosforanowych.

Wapń działa poprzez receptory wapniowe (CaR, *calcium receptor*), zlokalizowane na powierzchni przytarczyc, cewek nerkowych, przewodu pokarmowego, kości. Najgęściej CaR znajdują się na powierzchni komórek głównych przytarczyc. Dlatego przytarczycy w krótkim czasie reagują nawet na bardzo małe zmiany kalcemii [8]. Spadek stężenia wapnia jest najsilniejszym fizjologicznym stymulatorem zwiększającym wydzielanie PTH. Kiedy

upon the surface of chief cells of parathyroid glands, which is the reason why parathyroid glands respond in a very short time to even very minute changes in calcium [8]. A reduction in calcium level is the strongest physiological stimulator for increase of PTH secretion. When the active renal parenchyma is lost, hypocalcaemia increases. It increases significantly when GFR drops below 40 ml/min. A reason behind hypocalcaemia is also the impairment of calcium absorption from the alimentary tract, low calcium content in diet, and excessive phosphate supplementation in diet, accompanying such deficiencies. Of importance is also the increasing bone resistance to PTH action, which limits the availability of calcium from bone reservoirs. In uraemia, in coexisting hyperparathyroidism, also a shift takes place of the so-called 'set point' for calcium. Thus, for the inhibition of PTH production higher concentrations of calcium ionized in extracellular space is required. The above changes result in constant disinhibition of parathyroid glands activity, with overproduction of PTH [7].

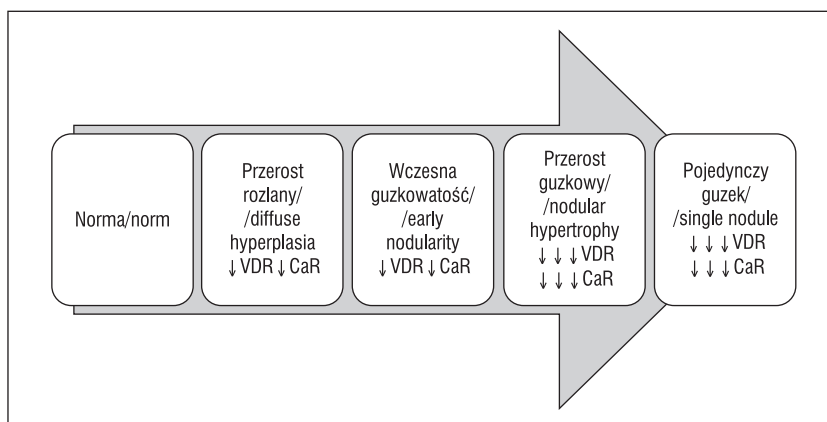
Hyperphosphataemia occurs when GFR drops below 50 ml/min. In the phase of extreme renal insufficiency (renal failure), it is diagnosed in 60–70% of patients. It is believed that this pathology is the *primum movens* of sodium-phosphate metabolism disturbances [7]. Phosphates, regardless the concentration of calcium and vitamin D, increase PTH secretion. They are both a substrate and a factor inducing calcification [9, 10]. No wonder, then, that hyperphosphataemia is referred to as the 'silent killer' of patients with CKD. Phosphates constitute a key factor responsible for the formation of metastatic calcifications, that is for deposition of minerals in soft tissues, with the, clinically, most serious calcifications within the cardiovascular system. The pathology affects vascular walls, the myocardium, as well as the heart valves [6, 7]. The risk of cardiovascular death in that population is 20–30 higher than in general population. It is assumed that cardiovascular pathologies are responsible for the death of half the patients undergoing dialyses. Coronary problems are mainly held responsible for that. The increase of phosphate concentration by every 1 mg/dl above the value of 6.5 mg/dl (2.1 mmol/l) results in enhancing the risk of cardiovascular death by 6% [7, 11].

As early as in stage II of CKD, gradual reduction of the concentration of D₃ vitamin in active form takes place. That is preceded by the reduction of 25(OH)D₃ concentration, which is a substrate for kidneys. A substantial reduction of 25(OH)D₃ occurs only after the GFR drops below 29 ml/min/1.73 m² [12]. In patients with severe renal insufficiency, the deficiency of 25(OH)D₃ does not depend upon the age, sex, ethnic origin, body mass index

dochodzi do utraty czynnego mięszu nerkowego, hipokalcemia narasta. Nasila się istotnie, gdy GFR spadnie poniżej 40 ml/min. Źródłem hipokalcemii jest także upośledzenie wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego, jego niska zawartość w diecie i towarzysząca tym niedoborom nadmierna suplementacja fosforanów. Znaczenie ma też narastanie oporności kości na działanie PTH, co limituje dostępność wapnia z magazynów kostnych. W mocznicę, przy współistniejącym przeroście przytarczyc, dochodzi jednocześnie do przesunięcia tak zwanego *set point* dla wapnia. Tym samym do hamowania produkcji PTH konieczne są wyższe stężenia wapnia zjonizowanego w przestrzeni pozakomórkowej. Efektem wyżej wymienionych zmian jest stałe „odhamowanie” aktywności przytarczyc, z nadprodukcją PTH [7].

Hiperfosfatemia pojawia się przy spadku GFR poniżej 50 ml/min. W okresie schyłkowej niewydolności nerek stwierdza się ją u 60–70% chorych. Uważa się, że patologia ta stanowi *primum movens* zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej [7]. Fosforany, niezależnie od stężenia wapnia i witaminy D, zwiększają wydzielanie PTH. Stanowią one zarówno substrat, jak i czynnik indukujący powstawanie kalcyfikacji [9, 10]. Nic dziwnego zatem, że hiperfosfatemia nazywana jest „cichym zabójcą” chorych z PChN. Fosforany stanowią kluczowy czynnik odpowiedzialny za tworzenie zwapnień metastatycznych, czyli za odkładanie złogów mineralnych w tkankach miękkich z najważniejszymi, z punktu widzenia klinicznego, zwapnieniami w obrębie struktur układu sercowo-naczyniowego. Patologią objęte są zarówno ściany naczyń, miokardium, jak i aparat zastawkowy [6, 7]. Ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego w tej populacji jest 20–30-krotnie większe niż w populacji ogólnej. Przyjmuje się, że za prawie połowę zgonów pacjentów leczonych dializami odpowiadają patologie sercowo-naczyniowe. Wzrost ten zależy głównie od przyczyn wieńcowych. Podwyższenie stężenia fosforanów o każdy 1 mg/dl powyżej wartości 6,5 mg/dl (2,1 mmol/l) podnosi ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 6% [7, 11].

Już w II stadium PChN dochodzi do stopniowego obniżania się stężenia aktywnej postaci witaminy D₃. Poprzedzone jest to obniżeniem stężenia 25(OH)D₃, będącego substratem dla nerek. Istotna redukcja stężenia 25(OH)D₃ następuje dopiero przy spadku GFR poniżej 29 ml/min/1,73 m² [12]. U osób z ciężkim uszkodzeniem funkcji nerek niedobór 25(OH)D₃ jest niezależny od wieku, płci, pochodzenia etnicznego, indeksu masy ciała (BMI, *body mass index*), aktywności fizycznej, podaży mleka i suplementów witaminy D [13]. Aktywna postać witaminy D reguluje tempo wzrostu gruczołów przytarczycznych, hamuje syntezę i wydzielanie



Rycina 1. Postulowana ewolucja hiperplazji przytarczyc we wtórnej nadczynności przytarczyc w modyfikacji własnej [18]

Figure 1. Postulated evolution of parathyroid gland hyperplasia in secondary hyperparathyroidism in own modification [18]

(BMI), physical activity, supply of milk and vitamin D supplements [13]. The active form of vitamin D regulates the growth rate of parathyroid glands, it inhibits the synthesis and secretion of PTH [9]. As we know, the main sites for its synthesis are cells of renal tubules, provided with $1-\alpha$ -hydroxylase. That enzyme is located in the mitochondrial membrane of cells of proximal renal tubules. Hydroxylation of carbon $25(\text{OH})\text{D}_3$ in the $1-\alpha$ position ensure full biological activity for the particle. The drop to the level of $1,25$ -dihydroxy vitamin D_3 occurs, however, not only due to the reduction in the amount of active renal parenchyma, equipped with $1-\alpha$ -hydroxylase, but also as a result of hypercalcaemia, hyperphosphatemia, metabolic acidosis, the activity of uraemic toxins, or increase of concentration of the FGF-23 protein, from the phosphatonin group [7].

Secondary hyperparathyroidism belonging to the picture of chronic kidney diseases is one of its most frequent consequences. This basic endocrine pathology accompanies CKD from its early stages to the time of therapy by dialyses, and lasts even after kidney transplantation. In the latter case, one encounters the case of autonomy in the activity of parathyroids. Secondary hyperparathyroidism is a compensation mechanism, allowing to equipose the phosphate balance, by reducing the phosphate reabsorption in the proximal tubule, from 80–95% to some 15% in advanced renal insufficiency [5, 7]. In the course of CKD, continuous hyperparathyroidism is connected with progressive proliferation of their cells, and contributes to their diffuse hyperplasia. A part of the cells is more spontaneous in proliferation, forming small noduli, which undergo encapsulation when growing. We then refer to nodular proliferation. In extreme forms, a single nodule may even occupy the entire gland. At the same time, in the tissue of the

PTH [9]. Jak wiadomo głównym miejscem jej syntezy są komórki cewek nerkowych wyposażone w $1-\alpha$ hydroksylazę. Enzym ten zlokalizowany jest w błonie mitochondrialnej komórek kanalików proksymalnych nerek. Hydroksylacja węgla $25(\text{OH})\text{D}_3$ w pozycji $1-\alpha$ zapewnia cząstce pełną aktywność biologiczną. Do spadku stężenia $1,25$ -dihydroksy witaminy D_3 dochodzi jednak nie tylko na skutek obniżenia ilości czynnego mięszu nerkowego, wyposażonego w $1-\alpha$ -hydroksylazę, lecz także w efekcie działania hiperkalcemii, hiperfosfatemii, kwasicy metabolicznej, działania toksyn mocznicowych czy też zwiększenia stężenia białka FGF-23 z grupy fosfatonin [7].

Należąca do obrazu PChN wtórna nadczynność przytarczyc jest jednym z najczęstszych jej następstw. To podstawowa patologia endokrynną towarzyszącą PChN od jej wczesnych etapów, aż do okresu dializoterapii, a nawet utrzymująca się po przeszczepieniu nerek. W tym ostatnim przypadku mamy zwykle do czynienia z autonomizacją działania zmienionych przytarczyc. Wtórna nadczynność przytarczyc to mechanizm kompensacyjny pozwalający na zrównoważenie bilansu fosforanowego poprzez zmniejszenie zwrotnego wchłaniania fosforanów w cewce proksymalnej z 80–95% do około 15% w zaawansowanej niewydolności nerek [5, 7]. W przebiegu PChN ciągła hiperfunkcja przytarczyc wiążąca się z progresywną proliferacją ich komórek przyczynia się do ich rozlanej hiperplazji. Część komórek proliferuje bardziej żywiołowo, formując małe guzki, które wzrastając, podlegają enkapsulacji. Mówimy wówczas o proliferacji guzkowej. W ciężkich postaciach pojedynczy guzek może zajmować nawet cały gruczoł. Jednocześnie w tkance zmienionych przytarczyc dochodzi do obniżenia gęstości receptorów witaminy D (VDR, *vitamin D receptor*) i CaR. Zbyt mała ilość receptorów nie pozwala na pobudzenie

affected parathyroid glands, the density of receptors VDR and CaR is reduced. Too small number of receptors precludes stimulation of intracellular degradation of PTH, or reduced gene transcription for PTH by the, already reduced, concentration of calcium and vitamin D [7, 14–17].

Secondary hyperparathyroidism — risk factors for the progression of vascular complications

Secondary hyperparathyroidism is the cause of numerous complications. Pathologies of bones come to the foreground. They are followed, in terms of frequency, by vascular calcifications, as well as calcification of heart structures: the myocardium as well as native valves and biological prostheses of valves. They are currently present in 63–69% of patients who begin dialyses. In the dialyzed patients they are encountered in adult population and in children, although they are less frequent in the pediatric group [15].

1. It is suggested that the tempo of increase of vascular calcifications is higher in patients undergoing haemodialyses, in comparison with patients undergoing peritoneal dialyses. In patients undergoing extracorporeal dialyses, lower concentrations of fetuin A have been found, which substance is responsible for the inhibition of calcium phosphate precipitation [5, 11, 14]. Also the progression of vascular changes is faster in diabetic patients who begin haemodialyses. Not only SHPT contributes to the development of vascular complications, but also the direct influence of glucose upon the expression of such key mediators of calcification formation as: transcriptive factor Cbf- α -1 (core binding factor α -1), osteocalcin, osteopontin (OPN), bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) or alkaline phosphatase, interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), collagen type I, or tumour necrosis factor α (TNF- α) [10, 19]. It is particularly important, as patients with diabetes mellitus comprise the most numerous group among the dialyzed patients, and that percentage is constantly on the increase. In accordance with the data from 2008, patients with diabetic nephropathy, in the renal insufficiency phase, account for 22.2% of all patients dialyzed in Poland. In the following year, 2009, the percentage amounted to 24.8%. Tables 2–4 comprise the collected risk factors, responsible for promoting vascular calcifications in patients with complete renal failure, who developed SHPT.

The function of most crucial protein substances, which take part in the maintenance of calcium-phosphate homeostasis has been presented above:



Rycina 2. Około stawowe zwapnienia metastatyczne (za zgodą, ze zbiorów M. Krzanowskiego, Klinika Nefrologii Collegium Medicum Kraków)

Figure 2. Periarticular metastatic calcifications (with permission from the collection of M. Krzanowski, Nephrology Clinic of the Collegium Medicum, Kraków, Poland)

wewnątrzkomórkowej degradacji PTH, czy też zmniejszenie transkrypcji genu dla PTH przez i tak już obniżone stężenia wapnia i witaminy D [7, 14–17].

Wtórna nadczynność przytarczyc — czynniki ryzyka progresji powikłań naczyniowych

Wtórna nadczynność przytarczyc jest przyczyną rozwoju licznych powikłań. Główne z nich to patologie kostne. Kolejne co do częstości to zwapnienia naczyniowe oraz wapnienie struktur serca: miokardium oraz natywnych, jak i biologicznych protez zastawkowych. Są one obecne u 63–69% chorych rozpoczynających dializoterapię [15]. U dializowanych spotyka się je zarówno w populacji dorosłych, jak i u dzieci, aczkolwiek w grupie pediatrycznej występują rzadziej.

Sugeruje się, że szybkość narastania zwapnień naczyniowych jest wyższa u chorych hemodializowanych w porównaniu z chorymi dializowanymi otrzewnowo. U hemodializowanych stwierdzono niższe stężenia fetuiny A odpowiedzialnej za hamowanie wytrącania fosforanów wapnia [5, 11, 14]. Szybsza jest również progresja zmian naczyniowych u chorych na cukrzycę rozpoczynających hemodializę. Do rozwoju powikłań naczyniowych przyczynia się tu nie tylko WNP, lecz bezpośredni wpływ glukozy na ekspresję takich kluczowych mediatorów tworzenia się zwapnień, jak czynnik transkrypcyjny Cbf- α -1 (core binding factor α 1), osteokalcyne, osteopontyna (OPN), białko morfogenetyczne kości 2 (BMP-2) czy fosfataza alkaliczna, interleukina 1 β (IL-1 β), interleukina 6 (IL-6), kolagen typu I czy czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α , tumor necrosic factor α) [10, 19]. Jest to szczególnie istotne, ponieważ chorzy na cukrzycę stanowią najliczniejszą grupę wśród osób

1. High PTH or profound decline of PTH (< 150 ng/ml) — with the absence of PTH or too low concentration of PTH, adynamic bone disease (ABD) may occur. Low bone turnover intensifies calcium binding in extraosseous structures, thus calcium ions become a substrate of metastatic calcifications. It should be pointed out that this kind of osteodystrophy is most conducive to metastatic calcifications, and is most resistant to treatment. High values of PTH, in turn, are connected with development of SHPT and all the complications listed in table 3 [6, 20].
2. Fetuin A — the strongest inhibitor of crystallization of calcium phosphate deposits. It is to be a substance with multidirectional activity: anti-inflammatory, anti-sclerotic, inhibiting pathological calcification. It is an inhibitor of smooth muscle cell (SMC) apoptosis. It intensifies the phagocytosis of apoptotic corpuscles by SMC, which allows to remove the potential nuclei of calcification from vessel walls. In *in vitro* studies, the addition of fetuin A to the environment, in which matrix vesicles are present, causing significant reduction of their calcification. Low concentrations of fetuin A are observed in patients undergoing dialyses, in particular haemo-dialyses [6, 10, 11].
3. Matrix Gla protein (MGP) binds large quantities of calcium ions. Its activation depends upon vitamin K. In case of administering warfarin or acenocoumarol its function can be eliminated, which promotes the process of vascular calcification [6].
4. Bone morphogenetic protein (BMP-7) inhibits osseous transformation of SMC. Through the activation of metabolism and mineralization of skeleton it stimulates bones for increased uptake of Ca and P, thus for removal of calcification substrate from the circulatory system [6].
5. Osteopontin (OPN) — acid phosphoprotein, being an inhibitor of bio-apatite crystal growth — the basic and most crucial phase for phosphates. It is also an activator of osteoclast function [11].
6. Osteoprotegerin (OPG) is a protein substances influencing the differentiation and maturing of osteoclasts. It inhibits by binding with RANKL (receptor activator of Nf- κ B ligand), before it is joined with the receptor proper for it. Its effect is reduced bone resorption [6, 11].
7. Bone morphogenetic protein 2a (BMP-2a) — its expression intensifies under the influence of increased phosphataemia. It is antagonistic for BMP7 [6].
8. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) is a polipeptide hormone playing an important role in inducing and maintaining of SHPT in patients with renal insufficiency. Physiologically, it occurs in low concen-

Tabela 2. Czynniki kliniczne związane ze wzrostem ryzyka kalcyfikacji naczyń w modyfikacji własnej [20]

Table 2. Clinical factors connected with increase of vascular calcification risk in own modification [20]

Wiek
Age
Wyższy indeks masy ciała
Higher body mass index
Czas dializoterapii, rodzaj terapii nerkozastępczej (hemodializa > dializa otrzewnowa)
Dialysis time, type of renal replacement therapy (haemodialysis > peritoneal dialysis)
Cukrzyca
Diabetes mellitus
Współistnienie choroby wieńcowej
Co-existence of coronary disease
Palenie tytoniu
Cigarette smoking
Wysoka wyjściowa wartość wskaźnika zwapnień naczyniowych (CaSc)
High initial value of vascular calcium scoring (CaSc)

dializowanych i odsetek ten stale się zwiększa. Według danych z 2008 roku pacjenci z cukrzycową chorobą nerek, w stadium ich niewydolności, stanowili 22,2% całkowitej liczby dializowanych pacjentów w Polsce. W kolejnym, 2009 roku, było to już 24,8%. W tabelach 2–4 zebrano niektóre czynniki ryzyka odpowiadające za promocję zwapnień naczyniowych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, u których rozwinęła się WNP.

Funkcję najważniejszych substancji białkowych, biorących udział w zachowaniu homeostazy wapniowo-fosforanowej, przedstawiono poniżej:

1. Wysokie stężenie lub znaczny spadek PTH (< 150 ng/ml) — przy braku lub zbyt małym stężeniu PTH dochodzi do rozwoju adynamicznej choroby kości (ABD, *adynamic bone disease*). Niski obrót kostny nasila wiązanie wapnia w strukturach pozakostnych, tym samym jony wapnia stają się substratem zwapnień metastatycznych. Zwraca się uwagę, że ten typ osteodystrofii sprzyja najmocniej zwapnieniom metastatycznym i najtrudniej poddaje się leczeniu. Z kolei wysokie wartości PTH wiążą się z rozwojem WNP i wszystkich przedstawionych w tabeli 3 powikłań [6, 20].
2. Fetuina A — najsilniejszy inhibitor krystalizacji złogów fosforanów wapnia. To substancja o wielokierunkowym działaniu: przeciwzapalnym, przeciwmiażdżycowym hamującym patologiczną kalcyfikację. Jest inhibitorem apoptozy komórek mięśniówki gładkiej (SMC, *smooth muscle cell*). Nasila fagocytozę ciałek apoptotycznych przez SMC, co pozwala na „uprzątnięcie” potencjalnych jąder kalcyfikacji ze

Tabela 3. Czynniki chemiczne i biochemiczne związane ze wzrostem ryzyka kalcyfikacji naczyń w przebiegu wtórnej nadczynności przytarczyc [6, 10, 20] w modyfikacji własnej

Table 3. Chemical and biochemical factors connected with increased risk of vascular calcification in the course of secondary hyperparathyroidism [6, 10, 20] in own modification

Hiperfosfatemia/Hyper-phosphataemia
Hiperkalcemia/Hyper-calcaemia
Wzrost iloczynu fosforanowo-wapniowego (CaxP) powyżej 55 mg ² /dl ² /Increase of calcium x phosphate (CaxP) level above 55 mg ² /dl ²
Wysokie stężenie lub znaczny spadek PTH (< 150 ng/ml)/High level or profound decline of PTH level (< 150 ng/ml)
Obniżone stężenie czynników białkowych hamujących proces kalcyfikacji/Reduced level of protein factors inhibiting the calcification process:
— fetuina A/Fetuin A
— białko macierzy Gla/Matrix Gla protein
— morfogeniczne białko kości 7/Bone morphogenic protein 7
— osteopontyna/Osteopontin
— osteoprotegeryna/Osteoprotegerin
Zwiększone stężenie czynników białkowych promujących proces patologicznej kalcyfikacji/Elevated level of protein factors promoting the process of pathologic calcification:
— morfogeniczne białko kości 2a/Bone morphogenic protein 2a
— osteonektyna/Osteonectin
— osteokalcyna/Osteocalcin
— czynnik wzrostowy fibroblastów 23/Fibroblast growth factor 23
— białko Klotho/Klotho protein
— wysokie stężenie aldosteronu/High level of aldosterone
Wysokie stężenie parametrów stanu zapalnego/High concentration of parameters indicating inflammatory condition:
— białko C-reaktywne/C-reactive protein
— interleukina 6/Interleukin 6
— fibrynogenu/Fibrinogen
— transformujący czynnik wzrostu β /Transforming growth factor β
— kompleks C5b-9 dopełniacza/Complement C5b-9 complex
— marker aktywowanych makrofagów/Marker of activated macrophages
Niskie stężenie albumin/Low albumin level
Zaburzenia profilu lipidowego/Disturbed lipid profile:
— niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL/Low level of HDL cholesterol
— wzrost wartości triglicerydów/Increased value of triglycerides;
Obniżone stężenie witaminy K/Reduced level of vitamin K
Nasilony stres oksydacyjny/Intensified oxidative stress

HDL (*high density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości

trations (about 50 pg/ml). A positive correlation has been found between the concentrations of that phosphatonin, and the concentration of phosphorus, calcium, and SHPT in the serum of patients undergoing dialyses. The concentration of FGF-23 in the serum increases in the serum with the loss of kidney filtration function, to counteract phosphate retention [21]. It has phosphaturic activity, in connection with its co-factor, Klotho protein. The connection with Klotho protein allows for phosphorylation

ściany naczyń. W badaniach *in vitro* dodanie fetuiny A do środowiska, w którym obecne są pęcherzyki macierzy, powoduje znaczne zmniejszenie ich uwapnienia. Niskie stężenia fetuiny A obserwuje się u chorych dializowanych, szczególnie hemodializowanych [6, 10, 11].

3. Białko macierzy Gla (MGP, *matrix Gla protein*) — wiąże ono duże ilości jonów wapnia. Jego aktywacja jest zależna od witaminy K. W przypadku podawania warfaryny lub acenokumarolu może

Tabela 4. Czynniki farmakologiczne związane ze wzrostem ryzyka kalcyfikacji naczyń w przebiegu wtórnej nadczynności przytarczyc w modyfikacji własnej [20]

Table 4. Pharmacological factors connected with increased risk of vascular calcification in the course of secondary hyperparathyroidism in own modification [20]

Przedawkowanie substancji wiążących fosforany zawierających wapń (szczególnie przy przekroczeniu dawki 6 g wapnia elementarnego/dobę)

Overdosing substances binding phosphates containing calcium (in particular when exceeding the dose of 6 g of elementary calcium/24 h)

Wysokie dawki witaminy D (aktywne pochodne witaminy D > analogi witaminy D)

High doses of vitamin D (active derivatives of vitamin D > analogues of vitamin D)

Stosowanie pochodnych kumaryn poprzez obniżenie stężenia aktywnego MGP

Application of coumarin derivatives by reducing the level of active MGP

MGP (*matrix gla protein*) — białko macierzy Gla

of FGF-23, which provides the ability to block the Na-Pi co-transporters of proximal tubule epithelium with microvilli. Chronic excessive expression of FGF-23 results also in suppression of 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis, via reduced activity of 1- α hydroxylase, as well as increases the PTH concentration in blood. It may also act in a mechanism, which is independent from Klotho protein, inducing cardiomyocyte hypertrophy. Increased FGF-23 is a predictor of cardiovascular incidents [22, 23].

9. Klotho protein is a co-factor of interactions between FGF-23 and its receptor. They can be found mainly in the distal tubule and parathyroid glands. Animals deprived of Klotho protein suffer from severe hypercalcaemia and/or hyperphosphatemia. They are also characterized by increased concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D, as Klotho protein causes dis-inhibition of the activity renal 1- α hydroxylase. Its result is a severe calcification of vessels, soft tissues, osteoporosis, and premature ageing [10, 22].

Vascular complications of secondary hyperparathyroidism — histology

It is believed that vessels suffer most from phosphate-calcium disturbances. Vascular calcinations are present in 63–69% of patients who start dialyses [11]. Vascular pathologies in the course of SHPT involving chronic kidney disease may, practically, apply to any vascular bed. Lesions are usually dispersed and occur on many levels. Clinical consequences of vessel calcification depend upon their extent and severity, as well as

dochodzić do wyłączenia jego funkcji, co promuje proces zwapnienia naczyń [6].

4. Morfogeniczne białko kości 7 (BMP-7, *bone morphogenic protein*) — hamuje transformację kostną SMC. Poprzez aktywację metabolizmu i mineralizacji szkieletu stymuluje kości do zwiększonego pobierania wapnia i fosforu, a tym samym do usuwania substratu kalcyfikacji z krążenia [6].
5. Osteopontyna (OPN) — kwaśna fosfoproteina będąca inhibitorem wzrostu kryształów bioapatytu — podstawowej i najważniejszej fazy fosforanów. Jest też aktywatorem funkcji osteoklastów [11].
6. Osteoprotegeryna (OPG) — to białkowa substancja wpływająca na różnicowanie się i dojrzewanie osteoklastów. Hamuje ten proces poprzez wiązanie się z RANKL (*receptor activator of Nf-kB ligand*) zanim dojdzie do połączenia z właściwym dla niego receptorem. Efektem tego ma być zmniejszona resorpcja kostna [6, 11].
7. Morfogeniczne białko kości 2a (BMP-2a, *bone morphogenic protein 2a*) — jego ekspresja nasila się pod wpływem zwiększonej fosfatemii. Działa antagoniście do BMP-7 [6].
8. Czynniki wzrostowe fibroblastów 23 (FGF-23) — to polipeptydowy hormon odgrywający ważną rolę w indukcji i podtrzymywaniu WNP u chorych z niewydolnością nerek. Fizjologicznie występuje w niskich stężeniach (około 50 pg/ml). Stwierdzono dodatnią korelację między stężeniami tej fosfatony i stężeniem fosforu, wapnia i PTH w surowicy chorych dializowanych. Stężenie FGF-23 narasta w surowicy wraz z utratą funkcji filtracyjnej nerek, by przeciwdziałać retencji fosforanów [21]. Działa fosfaturycznie w połączeniu ze swoim kofaktorem, białkiem Klotho. Połączenie z białkiem Klotho pozwala na fosforylację FGF-23, co daje zdolność blokowania kotransporterów Na-Pi nabłonka szczoteczki kanałika proksymalnego. Przewlekła nadekspresja FGF-23 wywołuje także supresję syntezy 1,25-dihydroksywitaminy D poprzez zmniejszenie aktywności 1- α hydroksylazy oraz zwiększa stężenie PTH we krwi. Może również działać w mechanizmie niezależnym od białka Klotho indukując przerost kardiomiocytów. Wzrost FGF-23 jest predyktorem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [22, 23].
9. Białko Klotho — to kofaktor interakcji między FGF-23 i jego receptorem. Znajduje się głównie w cewce dystalnej nerek i w przytarczycach. Zwierzęta pozbawione białka Klotho wykazują ciężką hiperkalcemię i hiperfosfatemię. Charakteryzują się też wzrostem stężenia 1,25-dihydroksy witaminy

on which organs have been affected by the pathology. For example, coronary vessels calcification correlated positively with the number of atherosclerotic plaques, increasing the risk of myocardial infarction, as is connected with greater risk of vascular wall de-lamination after angioplasty [11]. High concentrations of PTH *per se* impair the activity and damage the structure of the cardiac muscle, by intensification of intra-parenchymal fibrosis in the cardiac muscle, as well as destruction of fine coronary vessels of the myocardium [24]. The consequence of that is the enhanced cardiovascular risk, as well as increased mortality among patients.

Development of metastatic calcifications in vessels is connected with changes in smooth muscle cells (SMC) which, influenced by many stimuli, may undergo reverse differentiation towards osteoblast like cells. That process is promoted not only by a high level of phosphates in the intra- and extracellular space, but also by hyperglycaemia. The effect depends upon the time of exposure and glucose concentration. Smooth muscle cells thus changed deposit the mineral material identical with what is found in the osseous tissue. They synthesize extracellular matrix, rich in collagen, which undergoes secondary mineralization. Calcification contain: amorphous calcium phosphate, phosphate in the form of hydroxyapatite, as well as calcium-magnesium phosphate [6, 11]. It has been demonstrated that before nodular calcification of vascular smooth muscles occurs, their apoptosis takes place, which intensifies the calcification. The apoptotic corpuscles, products of *in vitro* culture, isolated from the culture of vascular smooth muscles, have the ability to accumulate calcium in crystalline form, and to initiate the calcification process, constituting sites for e-nucleation for calcium phosphate deposits [11]. Not only SMC may be subject of de-differentiation towards osteoblasts. This applies also to macrophages, activated in inflammatory processes, in the area of atherosclerotic plaque or pericytes [6]. The assessment of the degree of vessel calcification is possible thanks to the calcification score or calcium scoring (CaSc). The classification of risk groups, depending upon the CaSc values, proposed by Rumberger et al. from Mayo Clinic (Rochester, MN, USA) has been presented in table 5 [6]. This applies to the assessment of coronary risk, depending on the value of CaSc.

In patients with extreme renal insufficiency the distribution of calcifications is different, in comparison with the population without CKD. Ectopic mineralization affects the tunica intima and tunica media in patients with CKD. One can encounter there the, frequent in general population atherosclerotic process, usually affecting the tunica intima of the vessel, first of all the atherosclerotic

D, bowiem białko Klotho wywołuje odhamowanie działania $1-\alpha$ -hydroksylazy nerkowej. Efektem tego jest ciężka kalcyfikacja naczyń, tkanek miękkich, osteoporoza i przedwczesne starzenie [10, 22].

Powikłania naczyniowe wtórnej nadczynności przytarczyc — histopatologia

Uważa się, że naczynia są główną ofiarą zaburzeń gospodarki fosforanowo-wapniowej. Zwapnienia naczyniowe obecne są już u 63–69% pacjentów rozpoczynających dializoterapię [11]. Patologie naczyniowe w przebiegu WNP wklajającej PChN mogą dotyczyć w praktyce każdego łóżyska naczyniowego. Zmiany zazwyczaj są rozsiane, wielopoziomowe. Konsekwencje kliniczne kalcyfikacji naczyń zależą od ich rozległości i nasilenia, jak również od tego, które narządy zostały dotknięte patologią. Przykładowo wapnienie naczyń wieńcowych koreluje dodatnio z ilością blaszek miażdżycowych, zwiększając ryzyko zawału serca oraz wiąże się ze wzrostem ryzyka rozwarstwienia ściany naczynia po wykonaniu angioplastyki [11]. Wysokie stężenia PTH *per se* uszkadzają czynność i strukturę mięśnia sercowego poprzez nasilenie włóknienia śródmiąższowego w mięśniu sercowym oraz destrukcję drobnych naczyń wieńcowych miokardium [24]. Konsekwencją tego jest wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego i zwiększenie śmiertelności wśród chorych.

Tworzenia zwapnień metastatycznych w naczyniach wiąże się ze zmianami komórek mięśniówki gładkiej, które pod wpływem wielu bodźców mogą podlegać odróżnicowaniu w kierunku osteoblastów (*osteoblast like cells*). Temu procesowi sprzyja nie tylko wysokie stężenie fosforanów w przestrzeni poza- i śródkomórkowej, ale także hiperglikemia. Efekt ten zależny jest od czasu ekspozycji i stężenia glukozy. Tak zmienione SMC deponują materiał mineralny identyczny ze znajduwanymi w tkance kostnej. Syntetyzują bogatą w kolagen macierz zewnątrzkomórkową, która wtórnie ulega mineralizacji. W składzie kalcyfikacji spotyka się: bezpostaciowy fosforan wapnia, fosforan w postaci hydroksyapatytu i fosforan wapniowo-magnezowy [6, 11]. Wykazano, że przed pojawieniem się guzkowej kalcyfikacji mięśni gładkich naczyń krwionośnych dochodzi do ich apoptozy, która nasila kalcyfikację. Hodowane *in vitro* ciątka apoptotyczne, izolowane z hodowli mięśni gładkich naczyń krwionośnych, mają zdolność do gromadzenia wapnia w formie krystalicznej i inicjowania procesu kalcyfikacji, stanowiąc miejsca enukleacji dla złogów fosforanów wapnia [11]. Odróżnicowaniu w kierunku osteoblastów mogą podlegać nie tylko SMC. Dotyczy to również aktywowanych w procesach zapalnych makro-

Tabela 5. Stratyfikacja ryzyka wieńcowego dla populacji ogólnej w zależności od wartości wskaźnika CaSc [6]**Table 5.** Stratification of coronary risk for general population, depending on the value of CaSc [6]

Kategoria (jednostki Agatsona) Category (Agatson units)	Stopień nasilenia zwapnień Calcification degree	Przedział ryzyka Risk level
0–10	Minimalne Minimal	Małe Small
11–100	Umiarkowane Moderate	Średnie Intermediate
101–400	Średnio nasilone Medium intense	Duże High
> 400	Bardzo nasilone High intense	Duże High

plaque (intimal calcification), as well as medial calcification (mediasclerosis), also referred to as tunica media sclerosis of the Möckenberg type or calciphylaxis. In uraemia both types of lesions coexist, however, the second type of vascular pathology is characteristic for CKD, in particular for diabetes-related kidney diseases. The consequence of the coexistence of both types of calcifications in patients with CKD is the, unheard-of in other populations, stiffness of arteries, increased pressure and pulse rate, decreased flow through vessels in the diastolic phase, reduced coronary reserve, and hypertrophy of the left ventricle [6, 11, 25].

Lesions of atherosclerotic type are encountered first of all within the tunica intima of the vessel. They are accompanied by areas of necrosis. The dying cells are highly permeable for calcium and phosphorus ions. When the intracellular concentrations of those ions are higher than their solubility product, crystallization occurs. Initially dispersed points of deposition of calcium-phosphate compounds join, developing huge, non-uniform crystals, distribute in various points, which accompany the necrotic parts of atherosclerotic lesion. Then, gradually, in a significant part of calcified blood vessels or heart valves, the bone transformation starts, including formation of bone marrow, cartilage, as well as mature trabecular structures bones. It is a well-ordered process, with the participation mechanisms similar to those playing their role in bone formation [11].

The other type of vascular calcification is the **calcification of the tunica media of blood vessels**, also known as tunica media sclerosis of the Möckenberg type. Such type of pathologies are found independent of calcification of the tunica intima. Linear calcifications occur along the elastic membrane, where the extracellular substance rich in elastin and collagen, accumulates in excess. The more advanced the lesion, the more vessels of the tunica media are affected. In final stages, the tunica media of vessels is filled, with peripherally

fagów w rejonie blaszki miażdżycowej czy pericytów [6]. Ocena stopnia uwapnienia naczyń możliwa jest dzięki określaniu wskaźnika zwapnień (CaSc, *calcification score, calcium scoring*). Klasyfikację grup ryzyka w zależności od wartości CaSc zaproponowana przez Rumbergera i wsp. z Mayo Clinic (Rochester, MN, Stany Zjednoczone) przedstawiono w tabeli 5 [6]. Odnosi się ona do oceny ryzyka wieńcowego w zależności od wartości CaSc.

U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek występuje odmienna, w porównaniu z populacją bez PChN, dystrybucja zwapnień. Ektopowa mineralizacja dotyka u chorych na PChN intymę i medię. Spotyka się tu częsty w populacji ogólnej proces miażdżycowy dotyczący zazwyczaj błony wewnętrznej naczynia, przede wszystkim blaszki miażdżycowej (*intimal calcification, atherosclerosis*) oraz kalcyfikację błony środkowej naczyń krwionośnych (*medial calcification, mediasclerosis, arteriosclerosis*), zwaną również stwardnieniem błony środkowej typu Möckenberga lub inaczej kalcyfikacją. W mocznicy oba typy zmian współlistnieją ze sobą. Jednak typ drugi patologii naczyniowej jest charakterystyczny dla PChN, szczególnie w cukrzycowej chorobie nerek. Konsekwencją współlistnienia obu typów zwapnień u chorych z PChN jest niespotykana w innych populacjach sztywność ścian naczyń tętniczych, zwiększenie wartości ciśnienia tętna, zmniejszenie przepływu naczyniowego w fazie rozkurczu, redukcja rezerwy wieńcowej oraz hipertrofia lewej komory [6, 11, 25].

Zmiany o typie **arteriosklerozy** spotyka się przede wszystkim w obrębie błony wewnętrznej. Towarzyszą im obszary nekrozy. Obumierające komórki są wysoce przepuszczalne dla jonów wapnia i fosforu. Kiedy wewnętrzkomórkowe stężenia tych jonów przekraczają ich iloczyn rozpuszczalności, dochodzi do krystalizacji. Początkowo rozsiane punktowe złogi związków wapniowo-fosforanowych łączą się ze sobą, tworząc duże niejednolite, punktowo rozmieszczone kryształy towarzyszące nekrotycznym częściom zmiany miażdżycowej.

located rings, made of mineral substances. In that location, total ossification of the sites affected with lesion may also occur [10, 11].

A specific form of pathology calcification of tunica media in arteries with small diameter. Its occurrence is connected with the process called calcific uremic arteriopathy (CUA). This rare pathology occurs in a modest percentage (4%) of patients undergoing haemodialyses, in particular when they are additionally administered coumarin derivatives. Those lesions may be vast indeed. In 87% they are located on the skin of legs and buttocks [11, 20, 26]. They are characterized by calcification of tunica media in small arteries, with or without endovascular fibrosis and extracellular calcification. This is accompanied by intravascular clots. All that leads to painful ischaemia and necrosis of peripheral tissues supplied by those vessels [11, 27]. Unfortunately, the course has very poor prognosis, particularly when septic complications. It is reported that in case of CUA the mortality rate reaches 60–80% [26]. Treatment of calcific uremic arteriopathy is long-term (3–18 weeks). Its failure rate is really substantial. Surgical treatment is the basis for therapy. It is complemented with intensification of dialyses (7 days a week, 4 hours each day), with reduced calcium concentration in the dialysing fluid. It is recommended to use treatment with hyperbaric oxygen (2.5 ATM, 90 min a day) or oxygen therapy, through oxygen mask (10–15 l/min). It is recommended to leave off calcium preparations, which bind phosphates and vitamin D. They are replaced by Cinacalcet (Mimpara) (30–60 mg/24 h), with maintenance of iPTH > 40 pg/ml and Sewelamer (dose 800–1600 mg/24 h). It is recommended to leave off preparations of warfarin and iron. To remove the iron accumulated in lesions, sodium thiosulphate is administered (12.5–25 g three times a day, intravenously). Prophylaxis and antibiotic treatment complete the therapy [20].

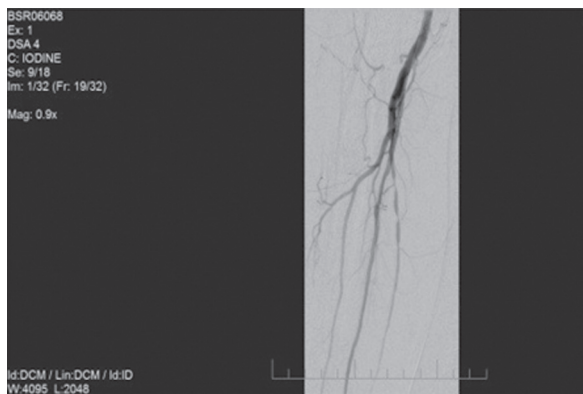
Secondary hyperparathyroidism — prevention and treatment

The most important element in the management of patients with SHPT, and thus exposed to the above mentioned pathologies is early prevention, to be followed only later by treatment of the lesions that formed. The more so that the treatment is long term, as a rule, and the failure rate may be high. That is why so much stress is put on screening diagnostic examinations and preventive actions. As regards prevention, the safest and most effective management is early correction of calcium-phosphate metabolism in chronic kidney disease. It is connected with early referral to a nephrologist. In case of diabetic nephropathy, patients are

Następnie stopniowo, w znacznej części uwapnionych zmian naczyń czy też zastawek serca, rozpoczyna się przemiana kostna, łącznie z tworzeniem szpiku kostnego, chrząstki oraz dojrzałych struktur beleczkowych kości. To wysoce uporządkowany proces, w którym biorą udział mechanizmy podobne do odgrywających rolę w tworzeniu kości [11].

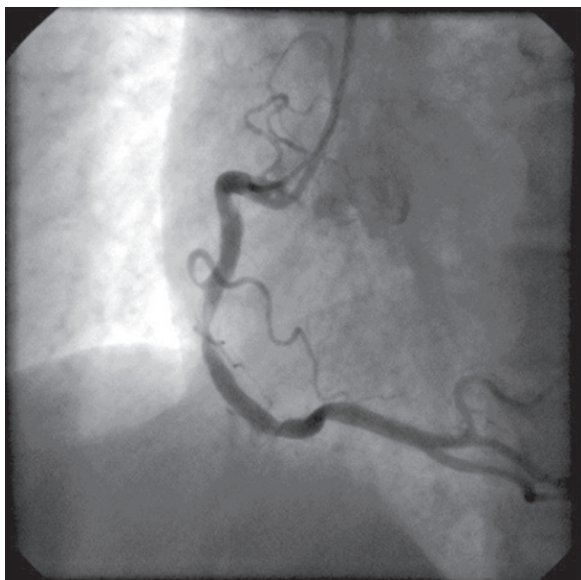
Drugim typem kalcyfikacji naczyniowej jest **kalcyfikacja błony środkowej naczyń krwionośnych**, zwana też stwardnieniem błony środkowej typu Möckenberga. Tego typu patologie stwierdza się niezależnie od zwapnień błony wewnętrznej. Linijne zwapnienia pojawiają się wzdłuż błony elastycznej, gdzie najpierw gromadzi się w nadmiarze substancja zewnątrzkomórkowa bogata w elastynę i kolagen. Im bardziej zaawansowana zmiana, tym większa część błony środkowej naczynia ulega zajęciu. W krańcowych stadiach błona środkowa naczyń wypełniona jest obwodowo położonymi pierścieniami zbudowanymi z substancji mineralnych. W tej lokalizacji może również dochodzić do całkowitego kostnienia zmiany [10, 11].

Specyficzną formą patologii jest kalcyfikacja błony środkowej naczyń tętniczych małej średnicy. Jej pojawienie wiąże się z procesem mocznicowej arteriopatii kalcyfikacyjnej (CUA, *calcific uremic arteriopathy*). Ta rzadka patologia występuje u niewielkiej liczby pacjentów leczonych hemodializami (4%), szczególnie gdy dodatkowo otrzymują oni pochodne kumaryny. Zmiany te mogą być bardzo rozległe. W 87% lokalizują się na skórze nóg i pośladków [11, 20, 26]. Charakteryzują się wapnieniem błony środkowej małych naczyń tętniczych, z/lub bez endowaskularnego włóknienia i pozakomórkowego wapnienia. Towarzyszą temu zakrzepy naczyniowe. Wszystko to prowadzi do bolesnej ischemii i nekrozy obwodowych tkanek zaopatrywanych przez te naczynia [11, 27]. Niestety, przebieg charakteryzuje się bardzo złym rokowaniem, szczególnie przy pojawieniu się powikłań septycznych. Donosi się, że w CUA śmiertelność sięga 60–80% [26]. Leczenie arteriopatii kalcyfikacyjnej to terapia długotrwała (3–18 tygodni). Jest obarczona bardzo dużym odsetkiem niepowodzeń. Podstawą terapii jest leczenie chirurgiczne. Uzupełnienie stanowi intensyfikacja dializ (7 dni w tygodniu po 4 godziny), z obniżeniem stężenia wapnia w płynie dializacyjnym. Zaleca się stosowanie hiperbarii tlenowej (2,5 ATM 90 min na dobę) lub tlenoterapii przez maskę (10–15 l/min). Rekomenduje się odstawienie preparatów wapniowych wiążących fosforany i witaminy D. Na ich miejsce wprowadza się Cinacalcet (Mimpara) (30–60 mg/dobę), z utrzymaniem iPTH > 40 pg/ml oraz Sewelamer (dawka 800–1600 mg/dobę). Zaleca się odstawienie preparatów warfaryny i żelaza. Aby



Rycina 3. Wielopoziomowe zwężenia tętnic podudzia u 44-letniego hemodializowanego pacjenta z wtórną nadczynnością przytarczyc (zbiory własne)

Figure 3. Multi-level stenoses of crural arteries in a 44-year old patient with secondary hyperparathyroidism, undergoing haemodialyses (author's own source)

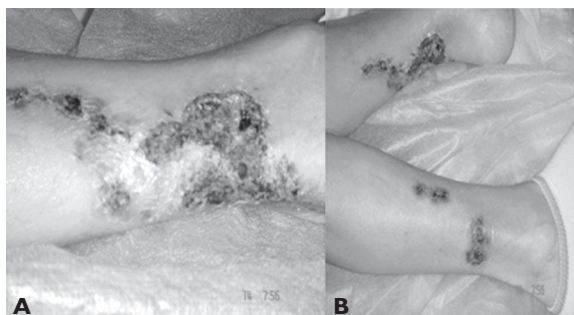


Rycina 4. Zwężenie prawej tętnicy wieńcowej u 44-letniego hemodializowanego pacjenta z wtórną nadczynnością przytarczyc (zbiory własne)

Figure 4. Right coronary artery stenosis in a 44-year old patient with secondary hyperparathyroidism, undergoing haemodialyses (author's own source)

referred when $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, whereas in case of other non-diabetic nephropathies, when $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

Diagnostic in the course of CKD and SHPT is to be based upon controlling the parameters of calcium-phosphate metabolism. Biochemical examinations comprise the assessment of: calcium, phosphates, alkaline phosphatase, PTH (assessment of 1–84 PTH molecule using



Rycina 5 A, B. Przykład zmiany o typie arteriopatii kalcyfikacyjnej u 44-letniego chorego hemodializowanego z wtórną nadczynnością przytarczyc (za zgodą, ze zbiorów M. Krzanowskiego, Klinika Nefrologii Collegium Medicum w Krakowie)

Figure 5 A, B. Example of calcific uremic arteriopathy like lesions in a 44-year old patient with secondary hyperparathyroidism, undergoing haemodialyses (with permission from the collection of M. Krzanowski, Nephrology Clinic of Collegium Medicum, Kraków, Poland)

usunąć nagromadzone w zmianach żelazo, podaje się tiosiarczan sodu (12,5–25 g trzy razy w tygodniu drogą dożylną). Profilaktyka i leczenie antybiotykowe dopełniają terapię [20].

Wtórna nadczynność przytarczyc — profilaktyka i leczenie

Najistotniejszym elementem postępowania z chorymi na WNP i tym samym narażonymi na pojawienie się wyżej wymienionych patologii jest wczesna profilaktyka, a dopiero później leczenie powstałych zmian, tym bardziej, że jest ono z reguły długotrwałe i obarczone dużym odsetkiem niepowodzeń. Dlatego taki nacisk kładzie się na przesiewowe badania diagnostyczne i działania profilaktyczne. W profilaktyce najbezpieczniejszym i najskuteczniejszym postępowaniem jest wczesna korekta zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej w przewlekłej chorobie nerek. Łączy się to z potrzebą wczesnego kierowania do nefrologa. W przypadku nefropatii cukrzycowej pacjenci zgłaszani są na konsultację nefrologiczną, gdy $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, natomiast w przypadku innych niecukrzycowych nefropatii, gdy $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Diagnostyka w przebiegu PChN i WNP ma się opierać się na kontroli parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej. Badania biochemiczne obejmują ocenę wapnia, fosforanów, fosfatazy alkalicznej, PTH (ocena całej cząsteczki 1–84 PTH testami trzeciej generacji), witaminy D (25-hydroksypochoodnej lub ewentualnie 1,25-dihydroksywitaminy D). W I i II stadium PChN ocenia się wapń i fosforany raz na rok. W stadium III,

Tabela 6. Zalecane zakresy wartości wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej w V okresie przewlekłej choroby nerek (NFK-KDOQI 2003) [28]

Table 6. Recommended value of calcium, phosphorus, intact parathormon and CaxP parameter in V stadium of chronic kidney disease (NFK-KDOQI 2003) [28]

Parametr Parameter	Zalecane zakresy wartości Recommended value
Fosfor/Phosphorus	3,5–5,5 mg/dl (1,13–1,78 mmol/l)
Wapń/Calcium	8,4–9,5 mg/dl (2,1–2,38 mmol/l)
CaxP	< 55 mg ² /dl ² (4,4 mmol ² /l ²)
iPTH	150–300 pg/ ml (15,8–31,6 pmol/l)

CaxP (*calcium x phosphorus*) — iloczyn fosforowo-wapniowy; iPTH (*intact parathormone*) — natywny parathormon

third generation tests), vitamin D (25-hydroxyvitamin D or possibly 1.25-dihydroxyvitamin D). In stages I and II of CKD calcium and phosphates are assessed once a year. In stage III, as above, with additional assessment of PTH concentration once a year. Stage IV requires assessment of the above parameters once every quarter of a year. In renal insufficiency calcium and phosphates are assessed every month, PTH every 3 months. Also the assessment of vitamin D and alkaline phosphatase is considered. In prevention, strict control of phosphatemia and avoidance of hypercalcaemia is possible, by cutting down the presence of phosphates in diet to 800–1000 mg/d, which may be achieved by restricting proteins (1 g of protein is responsible for supplying 12–16 mg of phosphorus). It should be remembered that total dose of calcium per 24 hours is 2 g, when converted into elementary calcium (including calcium preparations which bind phosphates) [5, 6, 17]. The aims of preventive and treatment measures in stage V of chronic kidney disease (CKD) are presented in table 6.

According to de Francisco [29] the treatment aims in SHPT are: maintenance of proper levels of calcium and phosphorus concentration in blood serum, inhibition of PTH secretion and maintenance of correct metabolism of bones, inhibition of parathyroid gland hypertrophy, inhibition of the development and progress of calcification of vessels and soft tissues. Those aims are achieved via offsetting the imbalance in calcium-phosphate metabolism, correcting the active vitamin D deficiency, direct action on those cells of parathyroid gland, which secrete PTH, by means of conservative treatment and procedures [5].

Vitamin D deficiency is referred to when the concentration of 25-hydroxycholecalciferol drops below 30 mg/ml [5]. Most often, it is stage III of CKD [4, 9]. One should, then, begin the administration of exogenous

jak wyżej, z dodatkową oceną stężenia PTH raz na rok. Stadium IV to ocena wyżej wymienionych parametrów co kwartał. W okresie niewydolności nerek wapń i fosforany ocenia się co miesiąc, PTH co 3 miesiące. Dodatkowo wykorzystuje się również ocenę stężenia witaminy D i fosfatazy alkalicznej. W profilaktyce ścisła kontrola fosfatemii i unikanie hiperkalcemii możliwe jest poprzez ograniczenie fosforanów w diecie do 800–1000 mg/dobę, co można osiągnąć przez ograniczenia białkowe (1 g białka dostarcza 12–16 mg fosforu). Należy pamiętać o ograniczeniu całkowitej dobowej dawki wapnia do 2 g w przeliczeniu na elementarny wapń (włączając w to preparaty wapnia wiążące fosforany) [5, 6, 17]. Cele profilaktyki i leczenia w V stadium PChN przedstawiono w tabeli 6.

Według de Francisco [29] celem leczenia w WNP jest utrzymanie prawidłowego stężenia wapnia i fosforu w surowicy krwi, hamowanie wydzielania PTH i utrzymanie prawidłowego metabolizmu kości, hamowanie powstawania przerostu przytarczyc oraz hamowanie rozwoju i postępu kalcyfikacji naczyń i tkanek miękkich.

Cele te realizowane są poprzez wyrównywanie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, korektę niedoboru aktywnej witaminy D, bezpośrednie działanie na komórki przytarczyc wydzielające PTH na drodze leczenia zachowawczego i zabiegowego [5].

O niedoborze witaminy D mówimy, gdy stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy spadnie poniżej 30 mg/ml [4]. Najczęściej jest to III stadium PChN [5, 10]. Wówczas należy rozpocząć podawanie egzogennych preparatów witaminy D. Leczenie preparatami witaminy D wymaga szczególnego nadzoru, zwłaszcza kontroli stężenia wapnia i fosforanów, ale także oceny PTH i stężenia witaminy D. Powinno być ustalane indywidualnie. Chorym niedializowanym można podawać cholekalcyferol w dawce 600–800 j.m./dobę. Natomiast dializowanym należy podawać aktywne preparaty witaminy D w postaci kalcytriolu, alfa-kalcydolu (1- α pochodna) lub najlepiej analogi witaminy D, jak dokserkalcyferol i parykalcytol. Podawanie tych leków, szczególnie analogów witaminy D, może działać korzystnie, prawdopodobnie w mechanizmie niezależnym od bezpośrednich wpływów na regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej [5]. Inne efekty to tak zwane pleiotropowe działania witaminy D pojawiające podczas aktywacji jej jądrowych receptorów (VDR, *vitamin D receptor*). Zalicza się do nich zmniejszanie proliferacji komórkowej, regulację procesów zapalnych i odpowiedzi immunologicznej, wpływ na metabolizm lipidów, działanie ochronne na kardiomiocyty, komórki mięśniówki gładkiej i śródbłonek naczyniowy. Skutkiem tego ma być obniżenie ilości powikłań sercowo-naczyniowych i po-

Tabela 7. Preparaty wiążące fosforany stosowane w leczeniu przewlekłej choroby nerek i wtórnej nadczynności przytarczyc

Table 7. Preparations binding phosphates in the treatment of chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism

Preparaty Preparations	
Wapniowe Calcic ones	Niewapniowe Non-calcic ones
Węglan wapnia (Calperos) Calcium carbonate (Calperos)	Węglan lantanu (Fosrenol) Lanthanum carbonate (Fosrenol)
	Octan wapnia (Calcifos) Calcium acetate (Calcifos)
	Chlorowodorek sewelameru (Renagel) Sevelamer hydrochloride (Renagel)
	Węglan sewelameru Sevelamer carbonate
	Wodorotlenek glinu (Alusal) — w przypadku ratowania życia, w krótkim okresie Aluminium hydrochloride (Alusal) — over a short period of time, for life-saving purposes

preparations of vitamin D. Treatment with preparations of vitamin D requires special supervision, regarding especially the control of calcium and phosphate level, as well as assessment of PTH and the level of vitamin D. That should be arranged on individual basis. The patients who do not undergo dialyses may be administered cholecalciferol in the dose of 600–800 IU/day. Dialyzed patients, on the other hand, should receive active preparations of vitamin D, in the form of calcitriol, alphacalcidol (1- α derivative) or, better still, analogues of vitamin D, such as doxercalciferol and paricalcitol. The administration of those medicines, in particular of analogs of vitamin D, may have a beneficial influence — probably in a mechanism which is independent of direct influences upon the regulation of calcium-phosphate metabolism [5]. Those other effects are the so-called pleiotropic action of vitamin D, manifested during the activation of its receptors (VDR). The effects also include reduction of cell proliferation, regulation of inflammatory processes as well as immune response, influence upon the metabolism of lipids, protection of kardiomyocytes, cells of smooth muscular coat, and vascular endothelium. The consequence of that should be reduced incidence of cardio-vascular complications and improved survival of the dialyzed patients [16]. In experimental conditions, a significantly lower calcium content in vascular walls in patients

prawa przeżycia dializowanych [16]. W warunkach doświadczalnych wykazano istotnie niższą zawartość wapnia w ścianach naczyń u chorych leczonych analogiem witaminy D — parikalcytolem [10]. Należy pamiętać o możliwości indukcji hiperkalcemii w toku leczenia preparatami witaminy D. Zagrożenie to jest mniejsze podczas stosowania analogów witaminy D. Bez względu na przeciwwskazaniem do stosowania preparatów witaminy D jest hiperkalcemia ($Ca > 10,2$ mg/dl; 2,55 mmol/l), szczególnie współistniejąca z hiperfosfatemią [17].

W profilaktyce i w leczeniu hiperfosfatemii stosuje się preparaty wiążące fosforany. Dzielimy je na preparaty zawierające wapń i niewapniowe (tab. 7). Stosując preparaty wapniowe należy zwracać uwagę na możliwość wystąpienia hiperkalcemii (szczególnie, gdy dawka elementarnego wapnia przekroczy 6 g/dobę). Alternatywę dla preparatów wapniowych stanowią niewapniowe związki wiążące fosforany. Preferencyjnie stosowanym lekiem, szczególnie przy współistniejącej hiperfosfatemii i hiperkalcemii oraz iloczynnie fosforanowo-wapniowym przekraczającym wartość $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$, jest sewelamer. Jego dawka dobową zamyka się w granicach 800–1600 mg/dobę. Sewelamer wiążąc fosforany zmniejsza częstość zwapnień w naczyniach wieńcowych i aorcie [17]. Lek ten działa także hipolipemizująco (obniża stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, apolipoproteiny B, podnosi stężenie cholesterolu frakcji HDL), wpływa na obniżenie stężenia CRP i B₂-mikroglobuliny [6]. Występuje w dwóch postaciach: chlorowodoru i węglanu sewelameru. Uważa się, że lepszą opcję terapeutyczną stanowi węglan, gdyż w odróżnieniu od chlorowodoru, nie nasila on istniejącej kwasicy, nie stymuluje katabolizmu i nie wpływa na wzmożenie obrotu kostnego [10]. Niestety, stosowanie sewelameru w codziennej praktyce ogranicza jego wysoka cena.

Bezpośrednio na komórki przytarczyc działa kolejna grupa leków, tak zwane kalcymimetyki. To allosteryczne aktywatory receptora wapniowego w przytarczycach. Leki te blokują wydzielanie PTH poprzez antagonistyczny wpływ na receptor wapniowy (CaR) na powierzchni przytarczyc. Kalcymimetyki uwrażliwiają CaR na wapń. Wskazaniem do ich stosowania jest WNP u chorych dializowanych ze stężeniem PTH > 300 pg/ml i stężeniem wapnia całkowitego powyżej 8,4 mg/dl. We wcześniejszych okresach PChN leki te są niezalecane ze względu na zwiększone ryzyko hipokacemii towarzyszące jego stosowaniu [5]. Kalcymimetyk zaleca się również przy nieskuteczności operacyjnego leczenia WNP, jak również w sytuacji, gdy takie leczenie operacyjne nie może być przeprowadzone z powodu zbyt wysokiego ryzyka operacyjnego, niekorzystnej lokalizacji zmienio-

treated with paricalcitol, an analog of vitamin D [10]. One should keep in mind the possible induction of hypercalcaemia, in the course of treatment with vitamin D preparations. That threat is less acute when analogs of vitamin D are used. An absolute contraindication for the application of preparations of vitamin D is hypercalcaemia ($\text{Ca} > 10.2 \text{ mg/dl}$; 2.55 mmol/l), particularly when it co-exists with hyperphosphatemia [17].

In the prevention and treatment of hyperphosphatemia, phosphate-binding preparations are used. They are divided into preparations containing calcium and non-calcic ones (tab. 7). Applying calcium preparations, attention should be paid to the possibility of developing hypercalcaemia (particularly when the dose of elementary calcium exceeds 6 g/d). An alternative for calcium preparations and the non-calcic compounds, which bind phosphates. The preferred medicine, in particular in the case of concurring hyperphosphataemia and hypercalcaemia, as well as the phosphate-calcium product exceeding $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$, is sevelamer. Its daily dose is between 800 and 1600 mg/d . Sevelamer, by binding phosphates, reduces the frequency of calcifications in coronary vessels and aorta [17]. The drug also has hypolipemic activity (it reduces the level of total cholesterol, LDL cholesterol, apolipoprotein B, it increases the level of HDL cholesterol fraction), it has influence upon the level of CRP and B_2 -microglobulin [6]. It appears in two forms: hydrochloride and sevelamer carbonate. It is believed that the carbonate offers a better therapeutic option, as unlike the hydrochloride, it does not aggravate the existing acidosis, it does not simulate catabolism, nor does it enhance the bone turnover [10]. Unfortunately, the use of sevelamer in everyday practice is limited due to its steep price.

Another group of drugs, the so-called calcimimetic drugs directly affects cells of parathyroids. They are allosteric activators of calcium receptor in parathyroid glands. Those drugs block the secretion of PTH through antagonistic influence upon calcium receptor (CaR) at the surface of parathyroid glands. Calcimimetic drugs sensitize CaR to calcium. The indication for their use is SHPT in dialyzed patients with PTH concentration exceeding 300 pg/ml and total calcium concentration above 8.4 mg/dl . In earlier stages of CKD that drugs are not recommended, due to increased risk of hypocalcaemia, accompanying its use [5]. Calcimimetic drugs are also recommended in case of ineffective surgical treatment of SHPT, as well as in situations, where such surgical treatment cannot be applied, due to too high risk of operation, inconvenient location of the affected parathyroid glands, lack of possibility of their identification, or lack of consent of the patient for surgical treatment [30].

nych przytarczyc, braku możliwości ich identyfikacji lub też braku zgody chorego na leczenie operacyjne [30]. Aktualnie jedynym dostępnym kalcymimetykiem jest Cinacalcet (Mimpara). Dobór dawki leku jest trudny i wymaga indywidualnego dostosowania. Początkowa dawka wynosi zazwyczaj 30 mg/dobę . Zwiększa się ją w odstępach co 2–4 tygodnie aż do dawki, która pozwala na uzyskanie pożądanego stężenia PTH [1]. Leku nie zaleca się u dzieci. O leczeniu kalcymimetykami mówi się jako o czasowej paratyreoidektomii. Patologia nawraca po odstawieniu leku, stąd konieczność dożywotniego prowadzenia terapii. Niestety, jak dotąd nie ma jednoznacznych dowodów na zwiększenie przeżywalności czy też zmniejszenie powikłań sercowo-naczyniowych u osób z WNP leczonych tym lekiem [5].

W przyszłości oczekiwać można wprowadzenia nowych leków w terapii WNP i jej powikłań, jak na przykład rekombinowanej fetuiny A, BMP-7 czy leczenia denosumabem ludzkim rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym anty-RANKL [6].

W zaawansowanej WNP, przy braku możliwości skutecznego leczenia zachowawczego, konieczne jest leczenie operacyjne. Etapem wstępnym jest lokalizacja tkanki gruczołowej. Duże trudności w śródoperacyjnym rozpoznawaniu tych gruczołów wiążą się ze zmiennością ich liczby, wielkości, barwy i umiejscowienia. Dlatego konieczna jest ich przedoperacyjna lokalizacja, opierająca się na wykorzystaniu licznych technik diagnostycznych. Wiodącą rolę w diagnostyce odgrywają badania radioizotopowe, tomografia komputerowa, magnetyczny rezonans jądrowy czy też badania ultrasonograficzne. Ostatecznym i decydującym sposobem identyfikacji jest badanie mikroskopowe [31]. W tabeli 8 przedstawiano przegląd dostępnych technik lokalizacyjnych gruczołów przytarczycznych.

Chirurgiczne leczenie WNP wykonywane jest jedynie w ciężkich przypadkach odpornej na farmakoterapię postaci choroby (stężenie PTH $> 800 \text{ pg/ml}$; 88 pmol/l), przy współistnieniu hiperkalcemii i/lub hiperfosfatemii i/lub wysokiego iloczynu fosforanowo-wapniowego oraz obecności zwapnień pozaszkieletowych, świądu i miopatii. Paratyreoidektomia wykonywana jest u około 4% dializowanych w Polsce. Należy pamiętać, że całkowite wycięcie zagraża dynamiczną postacią osteodystrofii nerkowej [30].

Ostatecznie przeszczepienie nerki jest jedyną metodą z wyboru w leczeniu przewlekłej mocznicy i jej powikłań, w tym WNP. Transplantację nerki można traktować jak metodę mogącą hamować proces wapnienia tkanek miękkich [6].

Należy wspomnieć, że w przypadku zaistnienia powikłań naczyniowych chorym tej grupy oferować można pełen wachlarz diagnostyki i leczenia endowaskularnego,

Tabela 8. Techniki lokalizacji przytarczyc [31–38]**Table 8.** Techniques for localization of parathyroid glands [31–38]

Rodzaj badania Type of examination	Opis Description
Badania radioizotopowe [scyntygrafia z użyciem izotopu talu (^{201}Tl) i technetu ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) uzupełniona tomografią emisyjną pojedynczego fotonu (SPECT)] Radioisotope examination [scintigraphy with the use of thalium (^{201}Tl) and technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) isotopes complemented by single photon emission computed tomography (SPECT)]	Technika z wyboru w przedoperacyjnej lokalizacji przytarczyc. Czułość metody dla lokalizacji pojedynczych gruczolaków 85–95% (redukcja czułości metody przy mnogich gruczolakach do 50%) Technique of choice for preoperative localization of parathyroid adenomas. Sensitivity of method for single adenoma 85–95% (reduced sensitivity in case of multiple adenomas to 50%)
Ultrasonografia Ultrasonography	Standardowa metoda diagnostyczna. Czułość metody dla pojedynczych gruczolaków 60–80%, istotnie mniejsza w przypadkach rozrostu przytarczyc. Wyższa czułość metody (nawet 85%) przy zastosowaniu techniki power-Doppler. Metoda zależna od doświadczenia badającego Standard diagnostic method. Sensitivity of method for single adenoma 60–80%. Reduced sensitivity in case of parathyroid hyperplasia. A method which depends upon the experience of the person using it. Higher sensitivity (even 85%) with power-Doppler technique
Rezonans magnetyczny Magnetic resonance	Metoda pomocnicza, o czułości 60–80%. Wyższa czułość w przypadku pojedynczego gruczolaka. Diagnostyczna wartość MRI z wykonaniem angiografii MRI jest większa (nawet 93,3%) Auxiliary method with sensitivity 60–80%. Higher sensitivity in case of single adenoma. The diagnostic value of MRI including dynamic magnetic resonance angiography is higher (even 93.3%)
Tomografia komputerowa Computer tomography	Metoda pomocnicza, o czułości 60–80%. Wyższa czułość metody w przypadku pojedynczego gruczolaka Auxiliary method. Sensitivity of this examination 60–80%. Higher sensitivity in case of single adenoma
Badania radioimmunologiczne Radioimmunological examinations	Metoda pomocnicza o czułości 65–95%, bardzo rzadko wykorzystywana. Dzięki cewnikowaniu żył i pomiarze stężenia PTH pozwala ocenić stronę szyi, po której lokalizuje się gruczolak Auxiliary method with sensitivity 65–95% used very rare. Thanks to catheterization of veins and measurement of PTH concentration it allows to assess the side of the neck, where the adenoma is localized
Wybiórcza arteriografia Selective arteriography	Metoda pomocnicza bardzo rzadko wykorzystywana. Obrazowanie w tej metodzie zależne jest od dojścia naczyniowego Auxiliary method used very rare. Imaging in this method is dependent upon the route of vascular approach
Limfografia Lymphography	Metoda pomocnicza. Obrazowanie w tej metodzie skuteczne jedynie w przypadku lokalizacji dużych przytarczyc Auxiliary method. Imaging in this method is effective only in case of localization of big parathyroid glands
Badanie radiologiczne Radiological examination	Metoda pomocnicza. Pozwala na lokalizację zwapnień w gruczolach Auxiliary method. It help to localize calcifications in glands
Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa Aspiration thin-needle biopsy	Metoda uzupełniająca. W uzyskanym materiale, po rozcieńczeniu 0,9% NaCl można oznaczyć stężenie PTH, co przesądza o rozpoznaniu Auxiliary method. In the material obtained, after diluting with 0.9% NaCl, it is possible to determine the PTH concentration, which is decisive for diagnosis
Śródoperacyjna wideoskopia fluorescencyjna Intraoperative fluorescence video-diagnosis	Metoda pomocnicza. Czerwona fluorescencja przytarczyc po podaniu kwasu aminolewulinowego Auxiliary method. Red fluorescence of parathyroid glands after administration of aminolevulinic acid
Termografia Thermography	Metoda pomocnicza stosowana bardzo rzadko Auxiliary method used very rare

At present, the only available calcimimetic drug is cinacalcet (Mimpara). Dose selection is difficult and should be made for each individual separately. The initial

jak również zabiegów chirurgii naczyń. Pacjenci ci uzyskują istotną korzyść z takiej terapii. Pewną niedogodność w stosowaniu wyżej wymienionego leczenia stanowi zwy-

dose is usually 30 mg/day. The dose is to be increased every 2–4 weeks, until a dose is reached which allows to achieve the desired concentration of PTH [1]. The drug is not recommended for children. The treatment with calcimimetics is referred to as temporary parathyroidectomy. The pathology recurs after the administration of the drug is discontinued, thus the necessity of maintaining the therapy until the end of patient's life. Unfortunately, no explicit proofs exist as to enhanced survival or reduction of cardio-vascular complications in patients with SHPT, treated with that drug [5].

In future, one may expect introduction of new medicines in SHPT therapy and complications of that disease, such medicines as for example recombinant fetuin A, BMP-7 or treatment with denosumabem — human recombinant monoclonal antibody anti-RANKL [6].

In advanced SHPT, as there are no possibilities to provide effective conservative treatment, surgery is necessary. The initial stage is the localization of glandular tissue. Great difficulty in intraoperative diagnosis of those glands is connected with their varying number, size, colour, and location. That is why localization before surgery is needed, based upon numerous diagnostic techniques. The leading role in diagnostics is played by radioisotope examinations, computer tomography, nuclear magnetic resonance, or ultrasonographic examinations. The final and decisive way of identifying them is microscopic examination [31]. Table 8 presents a review of available techniques for localization of parathyroid glands.

Surgical treatment of SHPT is applied only in severe cases of SHPT, resistant to pharmacotherapy (concentration of PTH > 800 pg/ml; 88 pmol/l), with concurrent hypercalcaemia and/or hyperphosphatemia and/or high phosphate-calcium product, as well as incidence of extra-skeletal calcifications, pruritus, and myopathy. Parathyroidectomy is performed in some 4% of patients dialyzed in Poland. It should be kept in mind that total parathyroidectomy threatens with the occurrence of adynamic form of renal osteodystrophy [30].

Ultimately, kidney transplantation is the only method of choice in the treatment of chronic uraemia and its complications, including SHPT. Kidney transplantation may be treated as a method which inhibits the process of soft tissue calcification [6].

It should be mentioned that in case vascular complications occur, the patients from that group may be offered a full range of endovascular diagnostics and treatment, as well as procedures in vascular surgery. Such patients gain significant advantage of such therapy. A certain inconvenience regarding the above treatment lies in the dispersed and multi-level type of vascular lesions. It should be repeated, however, that without metabolic compensation,

kle rozsiany i wielopoziomowy charakter zmian naczyniowych. Należy jednak powtórzyć, że bez wyrównania metabolicznego skuteczność tego leczenia jest bardzo ograniczona i wiąże się z dużą częstością nawrotów patologii. Omówienie wyżej wymienionych metod leczenia przekracza ramy tego krótkiego opracowania.

Na koniec warto jeszcze raz wspomnieć, że spektrum powikłań naczyniowych WNP jest bardzo szerokie. Skuteczność ich leczenia bywa istotnie ograniczona, dlatego tak ważną jest wczesna i skuteczna profilaktyka, która daje szansę ich uniknięcia. Tym samym pozwala na poprawę jakości życia tej szczególnej grupy chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz znacząco obniża koszty leczenia. Problem nabiera coraz większej wagi, bowiem zarówno w Polsce, jak i na świecie wzrasta liczba chorych leczonych nerkozastępczo. Dlatego też coraz częściej w praktyce lekarskiej będziemy stawali przed takimi wyzwaniami.

the effectiveness of that treatment is very limited, and is connected with high frequency of pathology recurrence. Providing an overview of the above treatment methods is beyond the framework of this short study.

In the end, it is worth mentioning again, that the spectrum of SHPT is wide indeed. The treatment efficiency may be limited significantly, that is why the main focus of our efforts should be aimed at early and effective prophylaxis, which provides chances to avoid them. Thus, it allows to enhance the quality of life of that specific group of patients with chronic kidney insufficiency, as well as to lower the costs of treatment significantly. The problem become ever more grave, as both in Poland and worldwide the number of patients on kidney replacement therapy is on the increase. Thus, ever more often in our practice as doctors we will face such challenges.

References

1. Rutkowski P (2008) Komentarz do: An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction. *Nefrol Nadciś Tętno*; 5: 43–45.
2. Glassock RJ, Winearls Ch (2008) An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction. *Nephrol Dial Transplant*, 23: 1117–1121.
3. Pottel H, Hoste L, Martens F (2010) New insight in glomerular filtration rate formulas and chronic kidney disease classification. *Clin Chim Acta*, 411: 1341–1347.
4. Książek A, Rutkowski B (red) (2004) *Nefrologia*. Czelej Sp. z o.o., Lublin; 186–187.
5. Nowicki M (2009) Diagnostyka i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc. *Forum Nefrol*, 2: 222–226.
6. Stompór T (2006) Zwapnienie ściany naczyniowej u chorych na mocznicy: znaczenie czynników genetycznych i nabytych. W: Więcek A, Kokot F (red) *Postępy w ne-*

- frologii i nadciśnieniu tętniczym. *Medycyna Praktyczna*, Kraków; t. 5: 52–68.
7. Chudek J (2002) Patofizjologia i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc. W: Więcek A, Kokot F (red) Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. *Medycyna Praktyczna*, Kraków; t. III: 173–182.
 8. Nowak Z, Wańkowicz Z (2008) Rola receptora wapniowego w stanach fizjologii i patologii. W: Więcek A, Kokot F (red) Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. *Medycyna Praktyczna*, Kraków; t. 7: 23–30.
 9. Slatopolsky E, Dusso A (2002) Control of uremic bone disease: role of vitamin D analogs. *Kidney Int*; 61 (supl 80): 143–148.
 10. Stompór T (2008) Zwapnienia pozakostne w mocznicy: postępy w patogenezie, rozpoznawaniu i leczeniu. W: Więcek A, Kokot F (red) Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. *Medycyna Praktyczna*, Kraków; t. 7: 113–119.
 11. Speer MY, Giachelli CM (2004) Cardiovascular pathology; regulation of cardiovascular calcification. *Cardiovasc Pathol*; 13: 63–70.
 12. Remuzzi A (2007) Vitamin D, insulin resistance, and renal disease. *Kidney Int*; 71: 96–98.
 13. Chochol M, Scragg R (2007) 25-hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the third national health and nutrition examination survey. *Kidney Int*; 71: 134–139.
 14. Handy G, Hruska K (2006) New insight into mineral and skeletal regulation by active forms of vitamin D. *Kidney Int*; 69: 218–223.
 15. Fukagawa M, Nakanishi S (2006) Basic and clinical aspects of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. *Kidney Int*; 70: 3–7.
 16. Matuszkiewicz-Rowińska J, Kulicki P (2012) Selektynni agonści receptora dla witaminy D w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczycy. *Nefrol Dial Pol*; 16: 175–177.
 17. Myśliwiec M (2008) Postępy w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP) u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. W: Więcek A, Kokot F (red) Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. *Medycyna Praktyczna*, Kraków; t. VII: 99–101.
 18. Al-Aly Z, Qazi R (2007) Changes in serum 25-hydroxyvitamin D and plasma intact PTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CKD. *Am J Kidney*; 50: 59–68.
 19. Andress D (2006) Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int*; 69: 33–43.
 20. Myśliwiec M (2012) Zwapnienia naczyń w CKD — co nowego w patogenezie i leczeniu. W: Więcek A, Kokot F (red) Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. *Medycyna Praktyczna*, Kraków; t. XI: 55–60.
 21. Ritz E (2003) FGF-23 — nowy hormon fosfatyryczny. W: Więcek A, Kokot F (red) Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. *Medycyna Praktyczna*, Kraków; t. IV: 35–40.
 22. Kokot F, Franek E (2008) Czynniki wzrostu fibroblastów (FGF-23) i białko Klotho — ważne ogniwa regulacji osi kostno-nerkowej. W: Więcek A, Kokot F (red) Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. *Medycyna Praktyczna*, Kraków; t. VII: 71–76.
 23. Hruska K, Mathew S (2011) The roles of the skeleton and phosphorus in the CKD mineral bone disorder. *Adv Chronic Kidney Dis*; 18: 98–104.
 24. Schmitt CP, Odenwald T, Ritz E (2006) Calcium, calcium regulatory hormones, and calcimimetics; impact on cardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol*; 17: 78–80.
 25. Cardus A, Parisi E (2006) 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF — mediated pathway. *Kidney Int*; 69: 1377–1384.
 26. Arseculeratne G, Evans AT, Morley SM (2006) Calciphylaxis — a topical overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 20: 493–502.
 27. Muscat M., Brincat M, Degaetano J, Vassallo J, Calleja-Agius J (2013) An usual site for calciphylaxis: a case report. *Gynecol Endocrinol*; 29: 91–92.
 28. National Kidney Foundation (2003) K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*; 41: 1–201.
 29. De Francisco AL (2006) Medical therapy of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother*; 7: 2215–2224.
 30. Całka A, Napora M, Januszko-Giergielewicz B (2009) Nadczynność przytarczyc leczona kalcymimetykiem — opis przypadku. *Forum Nefrol*; 2: 241–245.
 31. Podwiński A (2004) Przed i śródoperacyjna lokalizacja gruczolów w nadczynności przytarczyc. W: Więcek A, Kokot F (red) Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. *Medycyna Praktyczna*, Kraków; t. III: 183–186.
 32. Bednarczuk T, Chudziński W, Kobylecka M, Królicki L, Bar-Andziak E (2009) Endokrynologia. Postępy. Zagadki kliniczne. Pytania do ekspertów. *Medycyna Praktyczna*; 2: 52–60.
 33. Carlier T, Oudoux A, Mirallie E (2008) ^{99m}Tc-MIBI pinhole SPECT in primary hyperparathyroidism: comparison with conventional SPECT, planar scintigraphy and ultrasonography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 35: 637–643.
 34. Linhartova M, Mitas L, Stary K (2012) The value of intraoperative ultrasonography in parathyroid surgery. *Rozhl Chir*; 91: 614–619.
 35. Szmit-Domagalska J, Petriczko E, Chrupek M et al (2009) Pierwotna nadczynność przytarczyc u 15-letniego chłopca. *Endokrynol Pediatr*; 4: 87–94.
 36. Pino R, Pantoja H, Gonzalez P (2005) Usefulness of computed tomography and magnetic resonance in the preoperative diagnosis for hyperparathyroidism. *An Otorrinolaringol Ibero Am*; 32: 491–498.
 37. Aschenbach R, Tuda S, Lamster E (2012) Dynamic magnetic resonance angiography for localization of hyperfunctioning parathyroid glands in the reoperative neck. *Eur J Radiol*; 8: 3371–3377.
 38. Ogilvie CM, Brown P, Matson M (2006) Selective parathyroid venous sampling in patient with complicated hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*; 155: 813–821.