

Kalcyfikacja naczyń wieńcowych u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek

Coronary artery calcification in end-stage renal patients

Andrzej J. Jaroszyński¹, Anna Jaroszyńska²

¹Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Samodzielna Pracownia Medycyny Katastrof Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

STRESZCZENIE

Kalcyfikacja naczyniowa (VC), a zwłaszcza kalcyfikacja naczyń wieńcowych, stanowi ważny problem kliniczny chorych dializowanych. Uważa się, że VC odpowiada za znaczną część zwiększonej śmiertelności obserwowanej w tej populacji chorych. Do rozwoju VC dochodzi we wczesnych okresach przewlekłej choroby nerek. Patogeneza VC jest złożona i nie do końca poznana. Obecnie nie ma skutecznych metod leczenia VC, a podstawą postępowania jest przede wszystkim profilaktyka, polegająca na biochemicznym wyrównaniu gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz kontroli stężenia parathormonu.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (3), 139–143

Słowa kluczowe: kalcyfikacja naczyniowa, choroba naczyń wieńcowych, umieralność, schyłkowa niewydolność nerek, hemodializa

ABSTRACT

Vascular calcification (VC), and especially coronary artery calcification is an important clinical problem in dialysis patients. Vascular calcification is considered to be responsible for much of the increased mortality observed in this patients' population. The development of VC occurs in the early stages of chronic kidney disease. The pathogenesis of VC is complex and not completely understood. Currently no effective treatments for the VC exist and the prevention is of the most important, including calcium-phosphate and parathyroid hormone levels control.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (3), 139–143

Key words: vascular calcification, coronary artery disease, mortality, end-stage renal disease, hemodialysis

Choroby serca stanowią główną przyczynę zwiększonej umieralności chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, *end-stage renal disease*). Według danych *United States Renal Data System* (USRDS) choroby serca odpowiadają za 58% zgonów pacjentów dializowanych otrzewnowo oraz 64% zgonów w populacji chorych hemodializowanych. Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród osób z ESRD jest 10-krotnie wyższe

niż w populacji ogólnej, nawet po skorygowaniu wyników wobec wieku pacjentów i chorób towarzyszących [1]. Wzrost ryzyka sercowego, przyjmujący ekstremalne wartości u chorych leczonych nerkozastępczo, obserwuje się już we wczesnych okresach przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*), gdy współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) zmniejsza się do wartości poniżej 60 ml/min [2, 3]. Wysokie ryzyko sercowe u chorych z CKD tylko częściowo jest związane z miazdżycą i tradycyjnymi czynnikami ryzyka określonymi w badaniu *Framingham*. Znaczna, a prawdopodobnie nawet przeważająca część ryzyka wynika z innych

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Andrzej J. Jaroszyński
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej UM
ul. Staszica 11, 20-081 Lublin
tel. 81 532 34 43
e-mail: jaroszynskiaj@interia.pl

nieprawidłowości naczyniowych, takich jak dysfunkcja śródbłonek oraz kalcyfikacja naczyń krwionośnych (VC, *vascular calcification*) [4–8].

Kalcyfikacja pozakostna jest częstym problemem u chorych z ESRD i może się przejawiać jako kalcyfikacja tkanek miękkich i narządów trzewnych czy kalcyfikacja okołostawowa, jednak najczęściej występuje pod postacią VC. Związek VC z chorobami nerek po raz pierwszy zauważono w 1855 roku, kiedy Virchow opisał 5 przypadków kalcyfikacji metastatycznej — aż w 3 towarzyszyła jej choroba nerek [9]. U chorych z CKD do rozwoju VC dochodzi wcześniej, jest ona bardziej nasiloną niż w populacji ogólnej i stanowi jeden z głównych czynników zwiększonej śmiertelności w tej grupie chorych [4, 8, 10–12]. W opublikowanej ostatnio pracy Pethey i wsp. [4], stosując czułe metody obrazowania, wykazali, że VC obserwuje się u 74% pacjentów w okresie przeddializacyjnym, a proces rozpoczyna się, gdy GFR przyjmuje wartości mniejsze niż 60 ml/min.

Anatomicznie wyróżnia się 4 rodzaje VC: kalcyfikację zastawek serca, zmian miażdżycowych, błony środkowej naczyń krwionośnych (typu Möckemberga) oraz kalcyfikację (arteriopatía mocznicowa — źle rokujący stan przebiegający pod postacią martwicy skóry, do której dochodzi w wyniku kalcyfikacji błony środkowej naczyń) [7, 13–15]. Największe zainteresowanie, ze względu na trudne do przecenienia znaczenie kliniczne, budzi kalcyfikacja naczyń wieńcowych (CAC, *coronary artery calcification*). W całej populacji chorych dializowanych częstość CAC ocenia się na 40–90%, średnio 83%, a jej nasilenie waha się w szerokich granicach [6, 13]. W grupie młodych osób w wieku 15–30 lat VC występuje u 30% badanych, wśród osób w wieku 40–50 lat — u ponad 50%, a u osób powyżej 50. roku życia — u 80% pacjentów. Należy zaznaczyć, że uzyskiwane wyniki cechuje znaczna heterogenność. Goodman i wsp. [3] stwierdzili obecność VC w populacji u 90% badanych młodych osób dorosłych w wieku 20–30 lat. Z kolei jednak London i wsp. [7] w podobnej populacji pacjentów stwierdzili kalcyfikację u 45% chorych. Tak inne wyniki mogą stanowić następstwo różnic metodologicznych metod zastosowanych do oceny kalcyfikacji, jak również odrębności dotyczących: rasy, płci pacjentów, czasu trwania choroby nerek do momentu wystąpienia ESRD, czasu trwania dializoterapii, obecności stanu zapalnego i zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz chorób towarzyszących, przede wszystkim takich jak cukrzyca i choroba naczyń wieńcowych (CAD, *coronary artery disease*). Należy podkreślić, że CAC u chorych dializowanych stwierdza się 2–5-krotnie częściej niż w grupie kontrolnej osób z prawidłową funkcją nerek w podobnym wie-

ku i z podobną częstością występowania CAD. Nasilenie CAC również cechuje znaczna heterogenność. U około 40% chorych zmiany mają charakter minimalny (≤ 10 jednostek Agatsota [AU]), u blisko 35% pacjentów kalcyfikacja jest mała lub umiarkowana (11–400 AU), a w przypadku około 30% chorych dializowanych CAC przyjmuje nasilony charakter (> 400 AU); w licznych przypadkach wskaźnik CAC (*CAC score*) uzyskuje wartości kilku tysięcy AU [5, 16]. Uważa się, że właśnie nasilenie procesu kalcyfikacji jest najbardziej charakterystyczną cechą odróżniającą pacjentów z CKD, a zwłaszcza z ESRD, od osób bez chorób nerek [6, 16].

Przez wiele lat kalcyfikację traktowano jako bierny proces polegający na niepodlegającym regulacji odkładaniu się na zasadzie fizykochemicznej depozytów wapnia i fosforu w wyniku ich wytrącania się z przesyconego roztworu. Chociaż patogeneza VC nie została dotąd dokładnie poznana, obecnie wiadomo, że jest to niezwykle skomplikowany, dobrze zorganizowany proces, na który wpływa wiele aktywnych mechanizmów komórkowo-tkankowych, przebiegający ze zwiększoną aktywnością komórek oraz syntezą swoistych białek. Proces ten podlega regulacji zbliżonej pod wieloma względami do osteogenezy [5, 10, 13–15]. Uważa się, że VC stanowi następstwo zaburzeń delikatnej równowagi między czynnikami będącymi promotorami kalcyfikacji a inhibitorami tego procesu. W procesie VC należy rozważać udział co najmniej 4 mechanizmów: utratę inhibitorów kalcyfikacji, indukcję tworzenia kości, udział krążących kompleksów nukleacyjnych oraz apoptozę [6, 14]. Kalcyfikacja jest procesem wieloetapowym. W przebiegu jej początkowych etapów dochodzi do dyferencjacji progenitorów mezenchymalnych znajdujących się w naczyniach krwionośnych w komórki podobne do osteoblastów. Dyferencjacji mogą ulegać komórki mięśni gładkich, miofibroblasty oraz pericyty. Istnieje wiele regulatorów, promotorów i inhibitorów kalcyfikacji. Do promotorów VC należy zaliczyć: zależny od sodu i fosforu transporter fosforu, transformujący czynnik wzrostu β ($TGF-\beta$, *transforming growth factor beta*) i białko morfogenetyczne 2 (będące jednym z najważniejszych czynników przyczyniających się do dyferencjacji progenitorów mezenchymalnych i metaplastji w kierunku chrząstki i/lub kości), *cbf-1* (czynnik indukujący transformację komórek mięśni gładkich w kierunku fenotypu osteoblastów). Podobnie liczne są inhibitory kalcyfikacji, do których należy zaliczyć: fetuinę A (produkowane w wątrobie ujemne białko ostrej fazy będące inhibitorem $TGF-\beta$), pirofosforany (hamujące transformację amorficznych fosforanów wapnia do hydroksyapatytu), białko macierzy Gla, osteopro-

tegerynę (łączy się z ligandem RANKL komórek podobnych do osteoblastów, co hamuje ich funkcję) [3, 8, 13].

U chorych dotkniętych CKD zidentyfikowano wiele czynników sprzyjających VC, do których należą: hiperfosfatemia, hiperkalcemia, stosowanie zawierających wapń środków wiążących fosfor w przewodzie pokarmowym, cukrzyca, czas trwania CKD oraz dializoterapia, wiek chorych, niskie stężenie fetuiny A, dyslipidemia (wysokie stężenie triglicerydów, niskie stężenie lipoprotein o dużej gęstości [HDL, *high density lipoprotein*]) i/lub wzrost oksydowanych lipoprotein małej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*), wzrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i/lub inne wskaźniki stanu zapalnego, niskie oraz nadmiernie wysokie stężenie aktywnych postaci witaminy D, hiperhomocysteinemia, wysokie oraz niskie stężenie parathormonu (PTH) [4, 5, 11, 13]. Wiele z wymienionych czynników nie ma swoistego dla CKD charakteru i odgrywa rolę w procesie VC w populacji ogólnej. Do czynników takich należy zaliczyć: nadmiar lub niedobór witaminy D, zaburzenia lipidowe, stan zapalny, niedobór fetuiny A [17].

Coraz więcej danych sugeruje, że miażdżycy w przebiegu CKD różni się od miażdżycy w populacji ogólnej nie tylko pod względem zaawansowania, ale również i lokalizacji zmian. Pacjenci z ESRD oraz cukrzyca, poza przyspieszoną kalcyfikacją blaszek miażdżycowych, są bardziej podatni na gromadzenie depozytów wapnia i fosforu w obrębie błony środkowej (kalcyfikacja Möckemberga). Oba typy kalcyfikacji istotnie się różnią, jednak silnie i niezależnie od siebie wpływają na następstwa zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym na przeżycie pacjentów. Kliniczne następstwa kalcyfikacji zależą od zajętego organu, rozległości procesu oraz typu kalcyfikacji [6, 10, 13–15].

Kalcyfikacja błony wewnętrznej naczyń krwionośnych jest integralną częścią procesu miażdżycowego i dotyczy 80–90% blaszek miażdżycowych [3]. Kalcyfikacja intymy upośledza przepływ przez naczynia położone dystalnie do zmiany, mogąc tym samym prowadzić do zawału serca, udaru mózgu oraz rozwoju chorób naczyń obwodowych. Nie jest do końca pewne, czy kalcyfikacja blaszek miażdżycowych prowadzi do ich stabilizacji czy też destabilizacji. W badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach wykazano, że kalcyfikacja błony wewnętrznej nie zmienia profilu sił ścinających w obrębie pokrywy łącznotkankowej oraz lipidowej blaszek miażdżycowych [18]. Bluestein i wsp. [18] przekonują jednak, że mikrokalcyfikacja w obrębie blaszek miażdżycowych zwiększa ich podatność na pęknięcie. W populacji ogólnej osób ze zdrowymi nerkami wykazano, że CAC score jest czułym markerem

miażdżycy naczyń wieńcowych, koreluje dodatnio z liczbą blaszek miażdżycowych (zarówno uwapnionych, jak i nieuwapnionych), zwiększonym ryzykiem zawału serca oraz liczbą zdarzeń sercowych. Ocena CAC za pomocą wielorzędowej tomografii komputerowej (MSCT, *multi-slice computed tomography*), wyrażona jako CAC score, umożliwia identyfikację zmian miażdżycowych, zanim staną się istotne hemodynamicznie, co w niektórych przypadkach pozwala na intensywną modyfikację czynników ryzyka i wdrożenie stosownej terapii [19–21]. U pacjentów dializowanych zależność między wartością CAC score a chorobą naczyń wieńcowych nie jest tak wyraźna, jak w populacji ogólnej. Raggi i wsp. [22] stwierdzili występowanie istotnej zależności między CAC score a procesem miażdżycowym naczyń wieńcowych, mózgowych oraz obwodowych w grupie 205 chorych hemodializowanych. Podobnie Nitta i wsp. [23] wykazali zależność między CAC score a CAD u chorych z ESRD. Jednak w większości badań korelacje między CAC score i CAD są relatywnie słabe. Wynika to prawdopodobnie z większego rozpowszechnienia kalcyfikacji błony środkowej naczyń w tej populacji chorych [15, 24]. Według wytycznych *Mayo Clinic EBCT Calcium Score Guidelines* dla populacji ogólnej CAC score przekraczający 400 AU sugeruje z 90-procentowym prawdopodobieństwem obecność przynajmniej jednego istotnego zwężenia [25]. Dla chorych z ESRD powinno się prawdopodobnie opracować odrębne wytyczne, ze względu na wyższe wartości CAC score wynikające z faktu, że VC dotyczy nie tylko błony wewnętrznej, ale również w istotny sposób błony środkowej. Dlatego CAC score ma relatywnie niską dodatnią wartość predykcyjną występowania CAD. Wartość negatywna wskaźnika CAC score jest jednak wysoka. Wykazano, że CAC score poniżej 300 AU u osób dializowanych charakteryzuje 91-procentowa ujemna wartość predykcyjna występowania CAD [24].

Zmiany typu Möckemberga cechuje rozległa, niezapalna kalcyfikacja błony środkowej tętnic typu mięśniowego (szczególnie często dotyczy to wewnętrznej blaszki elastycznej). Może występować bez związku z miażdżycą. Przez wiele lat uważano, że kalcyfikacja błony środkowej nie wywiera istotnego wpływu klinicznego, gdyż nie prowadzi do zwężenia naczyń. Dopiero w 1996 roku Lehto i wsp. [26] wykazali u chorych na cukrzycę, że kalcyfikacja Möckemberga stanowi silny niezależny czynnik ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Kalcyfikacja błony środkowej przebiega najczęściej bezobjawowo, prowadzi do zmniejszenia elastyczności tętnic i wzrostu sztywności naczyń (np. aorty i tętnicy szyjnej wspólnej), co powodu-

je wzrost ciśnienia tętniczego, przerost lewej komory mięśnia sercowego i zmniejszenie perfuzji naczyń wieńcowych podczas rozkurczu. Kalcyfikacja Möckemberga jest najczęściej związana z zaawansowanym wiekiem chorych, występującą cukrzycą i ESRD [5, 13, 14]. Adragao i wsp. [27] wykazali, że odzwierciedlające kalcyfikację typu Möckemberga zmiany widoczne na zdjęciach radiologicznych miednicy i rąk 123 pacjentów z ESRD mają wartość predykcyjną w ocenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Do podobnych wniosków doszli również Salgueira i wsp. [28], oceniając radiogramy kończyn dolnych, klatki piersiowej oraz miednicy chorych z ESRD. Wreszcie, oceniając dużą grupę chorych z ESRD, dowiedziono, że kalcyfikacja typu Möckemberga stanowi silny, niezależny czynnik predykcyjny śmiertelności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów dializowanych [7] oraz niemego niedokrwienia miokardium [29].

U osób dializowanych VC stanowi sumę kalcyfikacji błony wewnętrznej oraz środkowej [7, 30]. Metoda MSCT nie pozwala, niestety, na rozróżnienie obu procesów kalcyfikacji, ponieważ CAC score odzwierciedla całkowitą zawartość wapnia w naczyniach, będącą wypadkową obu procesów. Biorąc jednak pod uwagę, że obie postaci kalcyfikacji wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością pacjentów leczonych dializami [3, 7, 16], mimo relatywnie słabej korelacji z CAD, wartość predykcyjna CAC score w ocenie śmiertelności całkowitej oraz wynikającej z przyczyn sercowo-naczyniowych jest wysoka. W populacji chorych dializowanych wysokie wartości CAC score korelują ze zwiększoną częstością występowania zawału serca, przerostem lewej komory serca, niewydolnością serca, zapalenia wsierdza, chorób zastawek serca oraz zgonu, w tym w mechanizmie nagłej śmierci sercowej [22]. Matsuoka i wsp. [31] wykazali, że CAC score jest niezależnym czynnikiem śmiertelności z przyczyn sercowych u osób leczonych dializami, a graniczna wartość zwiększonego ryzyka wynosi 200 AU lub więcej. Jednak w niedawno przeprowadzonych badaniach dowiedziono, że VC wiąże się z większą częstością występowania nagłej śmierci sercowej w populacji ogólnej [32], jak również wśród pacjentów dializowanych [33]. Jak wiadomo, nagła śmierć sercowa stanowi najważniejszą przyczynę śmiertelności pacjentów z ESRD [1, 5]. Zależność między CAC score a nagłą śmiercią sercową może wynikać z wielu przyczyn. Przede wszystkim należy wziąć pod uwagę częstsze występowanie CAD u osób z wysokimi wartościami CAC score, chociaż — jak już wspomniano — zależność ta u chorych dializowanych z reguły nie jest silnie wyrażona [15, 24]. Dodatkowo —

według niektórych autorów — mikrokalcyfikacja blaszek może zwiększać ich podatność na pęknięcie [18]. Ponadto VC stanowi silny niezależny czynnik predykcyjny przerostu lewej komory serca, który — jak wiadomo — predysponuje do wystąpienia nagłej śmierci sercowej [34]. Kolejnym czynnikiem, który należy potencjalnie brać pod uwagę w rozważaniach nad przyczyną zależności między CAC score a nagłą śmiercią sercową, może być bezpośredni wpływ hiperfosfatemii, często towarzyszącej VC. Jak wykazano w niektórych badaniach, wysokim stężeniom fosforu w krwi mogą towarzyszyć zaburzenia repolaryzacji mięśnia sercowego [35].

Mimo trudnego do przecenienia znaczenia klinicznego nie ma obecnie wytycznych dotyczących leczenia VC u osób z ESRD opartych na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*), a postępowanie koncentruje się głównie na profilaktyce. Podstawą profilaktyki/terapii jest przede wszystkim dążenie do uzyskania biochemicznego wyrównania gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz kontroli stężenia PTH, co pozwala mieć nadzieję, chociaż nie pewność, na spowolnienie lub częściowe odwrócenie procesu VC [6, 36]. W celu uniknięcia hiperfosfatemii — poza ograniczeniem podaży fosforanów oraz adekwatną dializoterapią — stosuje się preparaty wiążące fosfor w przewodzie pokarmowym, takie jak węglan i octan wapnia, sewelamer oraz sole lantanu. Pewne nadzieje wiąże się z zastosowaniem sewelameru, który wywiera działanie plejotropowe i — jak wykazano w niektórych badaniach — może powodować regresję VC. Większość tych badań ma jednak charakter obserwacyjny lub dotyczy relatywnie niewielkich grup chorych. Brakuje dobrze zaprojektowanych, randomizowanych i kontrolowanych badań, w których potwierdzono by znaczenie sewelameru w leczeniu VC [36]. Kalcymimetyki są grupą leków zwiększających wrażliwość receptora wapniowego w przytarczycach, zmniejszających wydzielanie PTH i — pośrednio — obniżających stężenie wapnia i fosforanów w surowicy krwi. Mimo obiecujących wyników niektórych badań obserwacyjnych w tym przypadku również brakuje wyników dobrze skonstruowanych badań randomizowanych udowadniających korzystny wpływ cinakalcetu na występowanie zdarzeń sercowych u chorych dializowanych [6, 36, 37]. Leczenie preparatami witaminy D, takimi jak alfakalcydiol lub kalcytriol, wyrównuje niedobór witaminy D (czynnik ryzyka VC), jak również powoduje supresję wydzielania PTH. Hiperfosfatemia oraz hiperkalcemia często ograniczają możliwość podawania skutecznych dawek preparatów witaminy D. Większe nadzieje wiąże się z analogami witaminy D, takimi jak dokserkalciferol, a zwłaszcza parakalcytol. Ten ostatni lek skutecznie ob-

niza stężenie PTH, przy jednocześnie niższym ryzyku hiperkalcemii. Wyniki badań dotyczących wpływu parakalcytolu na śmiertelność wynikającą z chorób serca u osób z ESRD są niejednoznaczne [36]. Trwają intensywne poszukiwania nowych opcji terapeutycznych, które być może w niezbyt odległej przyszłości przyczynią się do opracowania skutecznych algorytmów postępowania klinicznego u chorych z VC.

W podsumowaniu należy raz jeszcze zaznaczyć, że VC, a zwłaszcza CAC, stanowi bardzo ważny problem kliniczny dializowanych chorych. Uważa się, że VC odpowiada za znaczną część zwiększonej śmiertelności obserwowanej w tej populacji chorych. Do rozwoju VC dochodzi już we wczesnych okresach CKD. Patogeneza VC jest złożona i nie do końca poznana. Obecnie nie ma skutecznych metod leczenia VC, a podstawą postępowania jest przede wszystkim dążenie do uzyskania biochemicznego wyrównania gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz kontroli stężenia PTH.

PIŚMIENNICTWO

1. US Renal Data System: USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, Maryland, National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2006.
2. Cheung A., Sarnak M., Yan G. i wsp. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int.* 2004; 65: 2380–2389.
3. Goodman W., London G., Amann K. i wsp. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 572–579.
4. Patchey W., Hawley C., Johnson D. i wsp. Multimodality vascular imaging in CKD: divergence of risk between measured parameters. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; Jul 19 [dostępne on-line: doi: 10.1093/ndt/gfr397: 1–9].
5. Jaroszyński A., Czekajka-Chechab E., Drelich-Zbroja A. i wsp. Spatial QRS-T angle in peritoneal dialysis patients: association with carotid artery atherosclerosis, coronary artery calcification and troponin T. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 1003–1008.
6. Eddington H., Sinha S., Kalra P. Vascular calcification in chronic kidney disease: a clinical review. *J. Ren. Care* 2009; 35 (supl. 1): 45–50.
7. London G., Guérin A., Marchais S. i wsp. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1731–1740.
8. Qunibi W., Nolan C., Ayus J. Cardiovascular calcification in patients with end-stage renal disease: a century-old phenomenon. *Kidney Int.* 2002; (supl. 82): S73–S80.
9. Cozzolino M., Mazzaferro S., Pugliese F. i wsp. Vascular calcification and uremia: what do we know? *Am. J. Nephrol.* 2008; 28: 339–346.
10. Cozzolino M., Brenna I., Ciceri P. i wsp. Vascular calcification in chronic kidney disease: a changing scenario. *J. Nephrol.* 2011; 24 (supl. 18): 3–10.
11. Verberckmoes S., Persy V., Behets G. i wsp. Uremia-related vascular calcification: more than apatite deposition. *Kidney Int.* 2007; 71: 298–303.
12. Green D., Roberts P., New D. i wsp. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 57: 921–929.
13. Efstratiadis G., Koskinas K., Pagourelis E. Coronary calcification in patients with end-stage renal disease: a novel endocrine disorder? *Hormones* 2007; 6: 120–131.
14. Speer M., Giachelli C. Regulation of cardiovascular calcification. *Cardiovasc. Pathol.* 2004; 13: 63–70.
15. Fujimoto N., Iseki K., Tokuyama K. i wsp. Significance of coronary artery calcification score (CACS) for the detection of coronary artery disease (CAD) in chronic dialysis patients. *Clin. Chim. Acta* 2006; 367: 98–102.
16. Ammirati A., Dalboni M., Cendoroglo M. i wsp. The progression and impact of vascular calcification in peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.* 2007; 27: 340–346.
17. Zittermann A., Schleithoff S.S., Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification. *Curr. Opin. Lipidol.* 2007; 18: 41–46.
18. Bluestein D., Alemu Y., Avrahami I. i wsp. Influence of microcalcifications on vulnerable plaque mechanics using FSI modeling. *J. Biomech.* 2008; 41: 1111–1118.
19. Raggi P., Callister T., Cooil B. i wsp. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000; 101: 850–855.
20. Raggi P., Shaw L., Berman D. i wsp. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1663–1669.
21. Raggi P., Gongora M., Gopal A. i wsp. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 17–23.
22. Raggi P., Boulay A., Chasan-Taber S. i wsp. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 695–701.
23. Niita K., Akiba T., Suzuki K. i wsp. Assessment of coronary artery calcification in hemodialysis patients using multi-detector spiral CT scan. *Hypertens. Res.* 2004; 27: 527–533.
24. Sharples E., Pereira D., Summers S. i wsp. Coronary artery calcification measured with electron-beam computerized tomography correlates poorly with coronary artery angiography in dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 313–319.
25. Rumberger J., Brundage B., Rader D. i wsp. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin. Proc.* 1999; 74: 243–252.
26. Lehto S., Niskanen L., Suhonen M. i wsp. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 978–983.
27. Adragao T., Pires A., Lucas C. i wsp. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 1480–1488.
28. Salgueira M., del Toro N., Moreno-Alba R. i wsp. Vascular calcification in the uremic patient: a cardiovascular risk? *Kidney Int. Suppl.* 2003; 85: 119–121.
29. He Z., Hedrick T., Pratt C. i wsp. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation* 2000; 101: 244–251.
30. Yildiz A., Memisoglu E., Oflaz H. i wsp. Atherosclerosis and vascular calcification are independent predictors of left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 760–767.
31. Matsuoka M., Iseki K., Tamashiro M. i wsp. Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin. Exp. Nephrol.* 2004; 8: 54–58.
32. Taylor A., Burke A., O'Malley P. i wsp. A comparison of the Framingham risk index, coronary artery calcification, and culprit plaque morphology in sudden cardiac death. *Circulation* 2000; 101: 1243–1248.
33. Raggi P., Bellasi A., Ferramosca E. i wsp. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 71: 802–807.
34. Wanner C., Krane V., Marz W. i wsp. the German Diabetes and Dialysis Study Investigators: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 238–248.
35. Jaroszyński A., Zaluska W., Książek A. Effect of haemodialysis on regional and transmural inhomogeneities of the ventricular repolarisation phase. *Nephron. Clin. Pract.* 2005; 99: 24–30.
36. Mazzaferro S., Pasquali M., Rotondi S. i wsp. Does any therapy exist for vascular calcifications in uremia? *J. Nephrol.* 2011; 24 (supl. 18): 16–24.
37. Bonet J., Bayés B., Fernández-Crespo P. i wsp. Cinacalcet may reduce arterial stiffness in patients with chronic renal disease and secondary hyperparathyroidism — results of a small-scale, prospective, observational study. *Clin. Nephrol.* 2011; 75: 181–187.