

Wojciech Karwowski¹, Beata Naumnik²¹Oddział Położniczy z Patologią Ciężą Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Białymstoku²Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Kalcyfikacja naczyń — problem interdyscyplinarny

Blood vessel calcification — interdisciplinary problem

ABSTRACT

Vascular calcification impairs their elasticity resulting in hemodynamic changes in the circulation. They are related to arterial hypertension, heart hypertrophy, ischemic heart disease and heart failure which increase morbidity and mortality in patients over 60 years old. The level and spreading of calcification in the vessel wall are key factors in the risk of ischemic episodes. The aim of

this work is a review of contemporary knowledge on vascular calcification, with particular attention to the dynamics of this process, the influence of metabolic and hormonal factors and a possibility of their modification.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 2, 91–99

Key words: vascular calcification, soft tissue mineralization, metabolic and hormonal factors, vitamin D, warfarin

WSTĘP

Kalcyfikacja naczyń w przeszłości uważana była za statyczny, bierny, degeneracyjny proces związany z zaawansowanymi zmianami miażdżycowymi. Badania ostatnich lat wykazały jednak wiele podobieństw z aktywnie sterowanymi procesami zachodzącymi w tkance kostnej [1].

Prowadzone w Stanach Zjednoczone analizy potwierdziły wysoki (30-procentowy) wskaźnik obecności złożeń wapnia w ścianach naczyń tętniczych u osób powyżej 45. roku życia [2]. Czynniki ryzyka kalcyfikacji naczyń są podobne do czynników ryzyka miażdżycy, na przykład: hipertriglicerydemia, podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL, obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL, otyłość, nadciśnienie tętnicze [2]. Wykazano, że cukrzyca oraz niewydolność nerek znacząco zwiększają ryzyko odkładania złożeń wapnia w ścianie naczyń. Zwapnienie tętnic, niezależnie od wieku, zwiększa 5-krotnie prawdopodobieństwo incydentów

wieńcowych [3]. Sugeruje się, iż w patogenezie uszkodzenia narządów większe znaczenie odgrywa sztywność ściany naczyń, rozwijająca się na tle kalcyfikacji, niż okluzja jego światła spowodowana pękniętą blaszką miażdżycową [4].

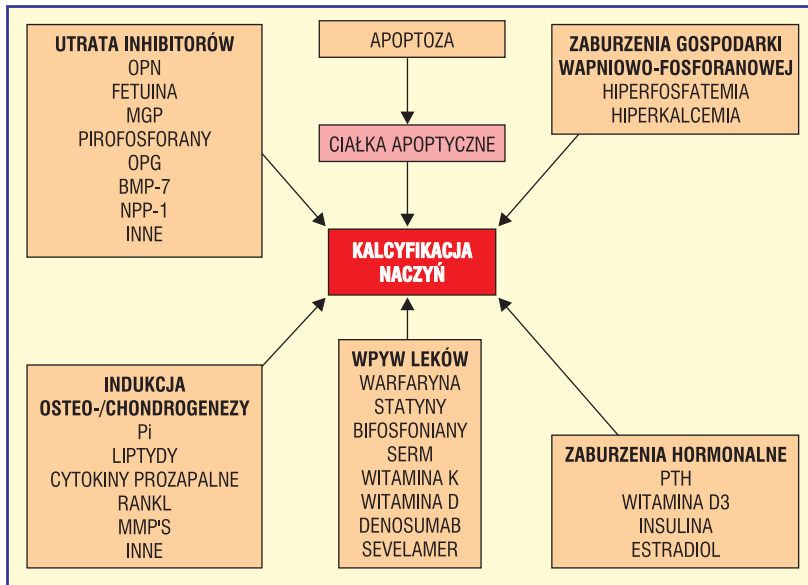
PROCES MINERALIZACJI TKANEK — FIZJOLOGIA I PATOLOGIA

BIOMINERALIZACJA

Do inicjacji biomineralizacji niezbędna jest obecność tak zwanych nukleatorów krystalizacji. Zapoczątkowują one powstanie pierwotnego jądra, na którego powierzchni dochodzi do powiększania się i namnażania kryształów. W formowanie siatki krystalicznej hydroksyapatytu, podstawowego kryształu strukturalnego kości, zaangażowanych jest wiele komórek oraz czynników. Położone zewnątrzkomórkowo pęcherzyki macierzy, czyli otoczone błoną fragmenty wypustek cytoplazmatycznych chondro- i osteoblastów, zawierają złoże soli wapniowych oraz duże ilości fosfata-

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Beata Naumnik
Klinika Nefrologii i Transplantologii
z Ośrodkiem Dializ
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Żurawia 14, 15–235 Białystok
tel.: (85) 740 94 58
faks: (85) 743 45 86
e-mail: bnaumnik@poczta.onet.pl



Rycina 1. Czynniki patogenetyczne kalcyfikacji

OPN (*osteopontin*) — osteopontyna, OPG (*osteoprotegerin*) — osteoprotegryna, BMP (*bone morphogenic protein*) — białko morfogenetyczne kości, NPP — *nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase* — fosfodiesteraza pyrofosfatazy nukleotydów, Pi (*phosphate inorganic*) — fosforany, RANKL (*Receptor Activator NF-kappa B ligand*) — ligand receptora aktywującego jądrowy czynnik NF-κB, MMPs (*metalloproteinases*) — metaloproteiny, PTH (*parathormone*) — parahormon, SERM (*selective estrogen receptor modulators*) — selektywne modulatory receptora estrogenowego

▶▶Zwapnienie tętnic, niezależnie od wieku, zwiększa 5-krotnie prawdopodobieństwo incydentów wieńcowych◀◀

zy zasadowej, a także pirofosfatazy, ATP-azy, 5'-AMPazy, glukozy-6-fosfatazy oraz fosfolipazy A2. Fosfataza zasadowa (ALP) zwiększa w pęcherzykach poziom nieorganicznych fosforanów oraz degradowuje pirofosforany, będące inhibitorami precypitacji.

KALCYFIKACJA EKTOPOWA

Udowodniono, że podczas kalcyfikacji naczyń zachodzą podobne procesy jak w biomineralizacji tkanki kostnej. Zarówno w złogach zlokalizowanych w warstwie wewnętrznej, jak i w środkowej ścianie naczynia zidentyfikowano pęcherzyki macierzy [5]. W materiale ze ścian zwapniałych naczyń oraz w badaniach *in vitro* wykazano ekspresję wielkocząsteczkowych białek biorących udział w regulacji biomineralizacji, takich jak: białko morfogenetyczne kości-2 (BMP-2, *bone morphogenic protein*), osteopontyna, białko Gła macierzy (MGP, *matrix Gla protein*), osteonektyna, kolagen i osteokalcyna [6]. Stanowią one skomplikowany układ mediatorów i inhibitorów procesu kalcyfikacji naczyń (ryc. 1).

Zdolność do transformacji osteoblastycznej i produkcji pęcherzyków macierzy wykazują: perycyty w mikronaczyńkach oraz w warstwie wewnętrznej dużych tętnic, miocyty w warstwie środkowej oraz fibroblasty w przyścianie [6]. Komórki te posiadają zdolność różnicowania się w kierunku komórek tkanki kostnej, chrzęstnej, tłuszczowej, mięśniowej, a nawet tkanek szpiku

[7]. W badaniach *post mortem* stwierdzono, że w ścianie naczyń znaleźć można typową tkankę kostną, chrzęstną i tłuszczową. Dominującą formą metaplastji, spotykaną w 10–15% próbek, jest kość w różnych formach morfologicznych. Podobnie jak w kości, zwapnienia w ścianie naczyń ulegają przebudowie. Po eliminacji czynników sprzyjających kalcyfikacji, może dochodzić nawet do zmniejszania się depozytów wapniowych [8]. Proces resorpcji tkanki kostnej najprawdopodobniej zachodzi przy udziale komórek żernych — pochodnych monocytów, spełniających podobne funkcje w ścianie naczyń jak osteoklasty w kości [9–10].

HISTOANATOMICZNE ASPEKTY KALCYFIKACJI NACZYŃ

KLASYFIKACJA

Klasyfikacja procesu uwapniania naczyń może być oparta na budowie histologicznej, lokalizacji anatomicznej lub czynnikach etiologicznych (tab. 1). Histologicznie depozyty mogą wykazywać strukturę tkanki kostnej, chrzęstnej lub przybierać postać amorficzną.

W zależności od warstwy ściany naczynia, w której występuje odkładanie depozytów wapnia, wyróżniamy: **kalcyfikację warstwy wewnętrznej**, szczególnie w obrębie blaszek miażdżycowych, oraz niezależną od miażdżycy **kalcyfikację warstwy środkowej** (MAC, *medial artery calcification*, typ Mönckeberga). Do tej drugiej grupy należy także występująca w schyłkowej niewydolności nerek tak zwana **mocznicowa wapniejąca arteriolopatia**, dawniej zwana kalcyfilacją, obejmująca ściany małych tętniczek i prowadząca do rozwoju niewydolności wielonarządowej.

Z uwagi na czynnik sprawczy zwapnienia dzielimy na metastatyczne oraz dystroficzne. **Zwapnienia metastatyczne** pojawiają się wówczas, gdy stężenie wapnia i fosforanów jest podwyższone. Obejmują zdrowe tkanki i zwykle towarzyszą chorobom, takim jak nadczynność tarczycy, nowotwory, zespół mleczno-alkaliczny oraz przedawkowanie witaminy D3. **Zwapnienie dystroficzne** występuje przy prawidłowych stężeniach wapnia i fosforu w tkankach uszkodzonych bądź martwych (blaszki miażdżycowe, nowotwory, gruźlica, pasożyty) [11].

KALCYFIKACJA WARSTWY WEWNĘTRZNEJ

Kalcyfikacja błony wewnętrznej naczynia

Jest to najpowszechniejsza forma odkładania depozytów wapnia, szczególnie u osób

Tabela 1. Kalcyfikacja naczyń — podział histoanatomiczny

Typ histoanatomiczny	Cechy charakterystyczne	Przykładowe choroby
Kalcyfikacja warstwy wewnętrznej ściany naczyń/blaszki miażdżycowej	Nekroza komórek + złogi Rozwój blaszki miażdżycowej Odkładanie złogów wapnia, lipoprotein, lipidów Aktywacja makrofagów, komórek T, płytek krwi, miofibroblastów Dysfunkcja śródbłonna Metaplasja łącznotkankowa/kościotworzenie na podłożu chrzęstnym Ogniska szpikopodobne z hematopoezą	Miażdżyca Hipercholesterolemia Nadciśnienie Stan zapalny ściany naczyń Osteoporoza
Kalcyfikacja zastawek serca	Odczyn zapalny/aktywacja komórek zapalnych w podścielisku Zwapnienia dystroficzne Osteogeneza, kościotworzenie na podłożu błoniastym Rzadko metaplasja chrzęstna/zwapnienia/kościotworzenie na podłożu chrzęstnym Ogniska szpikopodobne z hematopoezą	Zwapnienia zastawek serca związane z wiekiem Kalcyfikacja zastawki mitralnej Kalcyfikacja zastawek syntetycznych Hiperlipidemia Choroba reumatyczna
Kalcyfikacja warstwy środkowej ściany naczyń	Aktywacja komórek zapalnych w przydanie (makrofagi, komórki T, miofibroblasty, adipocyty, VSMCs, CVCs) Pęcherzyki macierzy z osteogenezą przypominającą kościotworzenie na podłożu błoniastym Brak tworzenia chrząstki	Cukrzyca typu 1 i 2 Niewydolność nerek Hiperfosfatemia
Kalcylaksja	Amorficzne depozyty fosforanów wapnia w większości narządów i organów Fosforany wapnia w surowicy ($Ca \times P > 60 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$) Brak osteogenezy Brak chondrogenyzy	Schyłkowa niewydolność nerek Ostra niewydolność nerek z uszkodzeniem mięśni Hiperfosfatemia Przedawkowanie warfaryny

VSMCs (*vascular smooth muscle cells*) — komórki mięśniówki gładkiej ściany naczyń, CVCs (*calcifying vascular cells*) — komórki kalcyfikujące, $Ca \times P$ (*calcium \times phosphorus*) — iloczyn wapniowo-fosforanowy

z występującymi czynnikami ryzyka rozwoju miażdżycy. Ponadto występuje u pacjentów z długotrwałym nadciśnieniem tętniczym czy osteoporozą. Odkładanie złogów jest inicjowane wzrostem zawartości w blaszce miażdżycowej zmodyfikowanych lipidów, cytokin prozapalnych, kompleksów fosfolipidów i lipoprotein oraz ognisk martwicy [12]. Wiele badań klinicznych łączy występowanie długoletniej dyslipidemii z progresją i zaawansowaniem rozwoju ognisk kalcyfikacji. Niektóre doniesienia wskazują na skuteczność statyn w ograniczeniu progresji odkładania wapnia w ścianie naczyń [9], podczas gdy inne nie potwierdzają tych danych [13]. Badania *in vitro* wykazały, iż cytokiny prozapalne, utlenione cząsteczki LDL (*oxLDL*, *oxidized low-density lipoprotein*) oraz inne produkty uwalniane przez monocyty/makrofagi promują osteogenezę i odkładanie złogów wapniowych [12]. Natomiast wzrost zawartości czynników antyoksydacyjnych, takich jak kwasy omega-3 czy cholesterol frakcji HDL, powoduje zmniejszenie mineralizacji, charakteryzujące się obniżoną ekspresją faszfatazy zasado-

wej. Wpływ kwasów omega-3 wynika głównie z aktywacji szlaku kinazy białkowej aktywowanej przez miogeny (MAP) oraz szlaku receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów typu gamma (PPAR-gamma, *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) [14]. Cholesterol frakcji HDL zmniejsza również ekspresję ALP oraz zapobiega indukcji kalcyfikacji przez wpływ na Il-1, Il-6, *oxLDL* [12].

Występujące w blaszce miażdżycowej naczyniowe komórki kalcyfikujące (CVCs, *calcifying vascular cells*) w warunkach *in vitro* mogą spontanicznie wytwarzać minerał, układający się punktowo w grudki histologicznie przypominające blaszki miażdżycowe lub zmiany powstające na płatkach zastawek serca. Gęstość ognisk kalcyfikacji zależy od obecności stymulatorów i inhibitorów odkładania depozytów wapnia (tab. 2). Zwiększone stężenie transformującego czynnika wzrostowego beta (*TGF-β*, *transforming growth factor beta*), witaminy D3 czy też terapia warfaryną (silny inhibitor MGP), zwiększają liczbę i wielkość ognisk kalcyfikacji [11–12, 15].

►►Odkładanie złogów jest inicjowane wzrostem zawartości w blaszce miażdżycowej zmodyfikowanych lipidów, cytokin prozapalnych, kompleksów fosfolipidów i lipoprotein oraz ognisk martwicy◄◄

Tabela 2. Czynniki zaangażowane w kalcyfikację naczyń

Stymulatory	Inhibitory
Fosforany nieorganiczne	Pirofosforany
Fosfataza zasadowa	Statyny
TGF- β	Kwasy tłuszczowe omega-3
25-hydroksycholesterol	Tropoelastyna
cAMP	Bisfosfoniany
MAP kinaza	Białko GLA macierzy (MPG)
Ox-LDL	BMP-7
Homocysteina	Osteopontyna
Glukoza	Osteoprotegryna
Endotelina-1	Fetuina-A
Produkty degradacji elastyny	Klotho
Pit-1	Smad-6
Leptyna	Anhidraza węglanowa
BMP2-Msx2-Wnt	Jony Mg ²⁺
MMPs	Nukleotydy

TFG (transforming growth factor beta) — transformujący czynnik wzrostu, cAMP (cyclic adenosine monophosphate) — 3',5'-cykliczny adenylozomonofosforan, MAP (mitogen-activated protein kinases) — kinaza aktywowana miogenami, LDL (low density lipoprotein) — lipoproteiny małej gęstości, Pit-1 (inorganic phosphate transporter-1) — kotransporter fosforanów zależny od jonów sodu Na/Pi, Ppi (inorganic pyrophosphate) — nieorganiczne pirofosforany, BMP (bone morphogenic protein) — białko morfogenetyczne kości, BMP2-Msx2-Wnt (bone morphogenic protein 2 related pathway) — szlak sygnałowy BMP-2-Msx-2/WNT, MMPs (metalloproteinases) — metaloproteinazy, MGP (matrix Gla protein) — białko Gla macierzy

Kalcyfikacja zastawek serca

Dystroficzne zwapnienia dotyczą przede wszystkim zastawki aortalnej i pojawiają się w wyniku wieloletniego działania sił ścinających, nasilających się pod wpływem wysokiego ciśnienia oraz czynników prozapalnych. W tkance łącznej zrębu zwapniających zastawek obserwuje się: zaburzoną organizację elastyny, nagromadzenie lipidów i chropowatych depozytów wapniowych, cechy przewlekłego stanu zapalnego, włóknienie oraz nacieki makrofagów i limfocytów T [16]. Zmiany te opisywane są także w zrębie zastawek aortalnych u osób niewykazujących ewidentnych cech miażdżycy [16]. Fakt ten potwierdza spostrzeżenie, że wczesne etapy kalcyfikacji płatków zastawek oparte są na niezależnych mechanizmach i mogą wyprzedzać rozwój miażdżycy w naczyniach wieńcowych. Podczas progresji zmian komórkowa i molekularna analiza zastawek wykazała osteoblastogenezę, obecność CVCs, nasiloną ekspresję osteopontyny, białko morfogenetyczne kości (BMP, bone morphogenetic protein) a nawet w około 10% próbek dojrzałą tkankę kostną [16]. Istotny udział dyslipidemii w patogenezie kalcyfikacji zastawek serca potwierdzono, wykazując korzystny wpływ atorwastatyny [17] i antagonistów receptora aldosteronu (eplerenon) na progresję zmian zastawkowych [18].

Depozyty wapniowe znajdowane są również w zastawce mitralnej, lecz najczęściej opisywane są na tle metaplastji chrzęstnej jej pierścienia. Wśród pacjentów z chorobą wieńcową wykazano, iż wysoki poziom fetuiny A w surowicy zapobiega dystroficznym zwapnieniom zastawki dwudzielnej niezależnie od współistnienia cukrzycy. Zapobiega ona również zwapnieniom zastawki aortalnej, ale wyłącznie w grupie pacjentów bez współistniejącej cukrzycy [19]. Willens i wsp. w 2007 roku wykazali, że kalcyfikacja pierścienia zastawki mitralnej jest silnym i niezależnym czynnikiem predykcyjnym śmierci sercowej [20].

KLACYFIKACJA WARSTWY ŚRODKOWEJ

Kalcyfikacja warstwy środkowej ściany naczynia (MAC)

Najbardziej nasilone odkładanie się złożeń wapniowo-fosforanowych w warstwie mięśniowej ściany naczynia występuje u pacjentów z cukrzycą i schyłkową niewydolnością nerek [21–22]. Udowodniono w tych grupach, iż zaawansowana MAC wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nagłej śmierci sercowej i amputacji kończyn dolnych związanej z niewydolnością naczyń [22].

W cukrzycy wolne rodniki tlenowe indukują rozwój stanu zapalnego w przydancie naczyń, prowadząc do infiltracji tkanki łącznej przez makrofagi i limfocyty T. Hiperglikemia oraz końcowe produkty glikacji (AGEs, advanced glycation end products) są odpowiedzialne za zwiększoną produkcję TNF- α , BMP-2, osteopontyny oraz wzrost ekspresji genu różnicowania (Msx-2, msh homeo box homolog) kodującego czynnik transkrypcyjny. Ekspresja BMP-2 i Msx-2 szczególnie wzrasta w miofibroblastach przydanki, a osteopontyna w komórkach mięśniowych warstwy środkowej. Mediatory zapalne stymulują proliferację, różnicowanie osteoblastyczne i migrację miofibroblastów do warstwy środkowej, doprowadzając do jej pogrubienia, przebudowy i kalcyfikacji [23]. Wykazano, iż w cukrzycy procesy prowadzące do odkładania depozytów wapniowych regulowane są głównie przez szlak sygnałowy BMP-2/Msx-2/Wnt (wingless signaling pathway), charakterystyczny dla mineralizacji na podłożu błoniastym [24].

W schyłkowej niewydolności nerek nadmiar jonów wapniowych i fosforanowych stymuluje różnicowanie osteoblastyczne za pośrednictwem szlaku sygnałowego Runx2/Cbfa1 [25]. Fosforany nieorganiczne pobudzają komórki mięśni gładkich (VSMCs, vascular smooth muscle cells) do różnicowania w kierunku

►► Najbardziej nasilone odkładanie się złożeń wapniowo-fosforanowych w warstwie mięśniowej ściany naczynia występuje u pacjentów z cukrzycą i schyłkową niewydolnością nerek◀◀

ku naczyniowych komórek kalcyfikujących poprzez aktywację kotransporterów fosforanów zależnych od jonów sodu Na/Pi (PiT-1) [25]. W badaniach *in vitro* udowodniono, iż w przeciwieństwie do normofosfatemii, w warunkach hiperfosfatemii BMP-2 nasila kalcyfikację VSMCs, zwiększa stężenie PiT-1 oraz ekspresję PiT-1 mRNA.

Istotną rolę w procesie odkładania złogów wapnia odgrywiają metaloproteinazy (MMPs, *matrix metalloproteinases*). Wydzielane są przez komórki odczynu zapalnego w przydancie i warstwie środkowej ściany naczyń, powodując wzrost stężenia metabolitów elastyny, które z kolei na drodze chemotaktycznej aktywują kolejne monocyty, nasilając odczyn zapalny [26]. Produkty degradacji elastyny mogą stać się nukleatorami krystalizacji, zapoczątkowującymi powstawanie jądra kryształu [27]. Zauważono, iż metaloproteinaza 9 (MMP-9) promuje odkładanie złogów wapnia w kalcyfikacji indukowanej warfaryną oraz odpowiada za wapnienie ściany aorty w zespole Marfana [27]. Zahamowanie MMPs przerywa błędne koło aktywacji monocytów oraz ogranicza kalcyfikację naczyń.

Mocznicowa wapniejąca aتریolopatía

Mocznicowa wapniejąca aتریolopatía jest odmianą zwapnienia warstwy środkowej ściany naczyń, dotyczącą małych naczyń tętniczych (o średnicy < 0,6 mm). Polega ona na nieregularnym odkładaniu się złogów wapniowych w błonie środkowej, z jej proliferacją i włóknieniem oraz zaburzeniem homeostazy śródbłonna, objawiającej się tworzeniem skrzeplin w ścianie naczyń. W konsekwencji dochodzi do niedokrwienia i martwicy skóry, tkanki podskórnej, narządów wewnętrznych czy też mięśni. Patologia ta dotyka przede wszystkim pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, szczególnie otrzymujących warfarynę [28]. W warunkach nadmiaru produktów wapniowo-fosforanowych lub zmniejszonego stężenia inhibitorów precypitacji ze szczególną łatwością dochodzi do odkładania się bezpostaciowych kryształów wapnia w tkankach [28]. Warfaryna zmniejsza stężenie istotnych inhibitorów mineralizacji, blokując zależną od witaminy K γ -karboksylację takich białek jak MGP, osteokalcyna, Gas-6. Udowodniono również, iż terapia warfaryną wiąże się ze wzrostem częstości występowania stenozy aortalnej [29]. Duże dawki witaminy K zapobiegają indukowanej warfaryną kalcyfikacji ścian naczyń [29]. Uważa się, że MGP blokuje odkładanie złogów wapnia w dwóch mecha-

nizmach: bezpośrednio — tworząc kompleks z fetuiną A oraz pośrednio — blokując różnicowanie osteoblastyczne, którego stymulatorem jest między innymi BMP-2.

WPŁYW ZABURZEŃ METABOLICZNYCH NA KALCYFIKACJĘ NACZYŃ

Jak wykazano powyżej, związek hipercholesterolemii, oksydacji lipidów i miażdżycy z kalcyfikacją ściany naczyń jest bardzo dobrze udokumentowany [13–14, 23]. Długotrwała dyslipidemia predysponuje szczególnie do odkładania złogów wapnia w warstwie wewnętrznej, zwłaszcza w obrębie blaszek miażdżycowych.

Zaburzenia metaboliczne w hiperglikemii powodują odkładanie depozytów wapnia zarówno w warstwie wewnętrznej, jak i środkowej ściany naczyń. Hiperglikemia powoduje aktywację różnicowania się VSMCs w komórki osteoblastopodobne i wzrost stężenia między innymi osteopontyny, kolagenu I, fosfatazy (ALP) zasadowej czy osteokalcyny [30]. Jednak to właśnie MAC jest charakterystycznym uszkodzeniem naczyń w przebiegu cukrzycy [22, 24, 30]. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek cukrzyca potęguje kalcyfikację ścian naczyń, bez względu na stopień zaawansowania klinicznego niewydolności [31].

Udział hiperfosfatemii w patogenezie kalcyfikacji naczyń jest najbardziej widoczny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, jak również w zaburzeniach genetycznych polegających na mutacji genu czynnika wzrostowego fibroblastów 23 (FGF23, *Fibroblast growth factor 23*), będącego silnym inhibitorem reabsorpcji zwrotnej fosforanów w kanalikach nerkowych [32]. Podobne efekty wywołuje mutacja genu GALNT3, kodującego UDP-N-acetyl-a-D-galaktozaminę. Enzym ten związany jest z aparatem Golgiego i odpowiada za O-glikozylację kluczowych sekwencji FGF23, co zapobiega jego degradacji proteolitycznej i umożliwia sekrecję w pełnej formie [32]. Mutacje wyżej wymienionych genów prowadzą do rozwoju hiperfosfatemii z następczą kalcyfikacją ścian naczyń [32]. Skuteczność terapii obniżającej stężenie jonów fosforanowych w zapobieganiu wapnienia naczyń została potwierdzona w licznych badaniach. Randomizowane badania kliniczne u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek potwierdziły, że terapia sewelamerem (doustny kopolimer hamujący wchłanianie fosforanów poprzez ich wiązanie w jelicie) ogranicza progresję zmian naczyniowych [33]. Efekt

▶▶ Terapia warfaryną wiąże się ze wzrostem częstości występowania stenozy aortalnej. Duże dawki witaminy K zapobiegają indukowanej warfaryną kalcyfikacji ścian naczyń ◀◀

▶▶ Istotną rolę w procesie odkładania złogów wapnia odgrywiają metaloproteinazy ◀◀

▶▶ U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek cukrzyca potęguje kalcyfikację ścian naczyń, bez względu na stopień zaawansowania klinicznego niewydolności ◀◀

ten ulega nasileniu w terapii skojarzonej z inhibitorem enzymu konwertującego (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*), który sam w sobie nie wpływa na proces kalcyfikacji, ale podobnie jak dihydropirydynowi antagoniści wapnia (nitrendypina) działała rozkurczająco na mięśniówkę gładką i zwiększa podatność ściany naczyniowej [34].

UDZIAŁ HORMONÓW W REGULACJI PROCESU KALCYFIKACJI

Udział hormonów kalciotropowych w patogenezie kalcyfikacji jest bezprzeciwny. Zarówno komórki śródbłonka, jak i mięśniówki gładkiej ścian naczyń posiadają receptory dla witaminy D3 [35]. Wpływ kalcytriolu na homeostazę naczyń wynika z bezpośredniego oddziaływania na komórki śródbłonka i VSMCs oraz z pośredniej interakcji z innymi hormonami kalciotropowymi i immunomodulacji. Aktywacja jądrowego receptora witaminy D3 skutkuje zmianą ekspresji ponad 150 genów, doprowadzając do istotnych zmian cyklu komórkowego, zmniejszenia proliferacji, różnicowania i apoptozy VSMCs [35]. Ponadto wykazano, iż w stężeniach fizjologicznych witamina D3 wpływa miorelaksacyjnie, zmniejsza trombogenność śródbłonka, zwiększa fibrylizę oraz hamuje reakcje odczynu zapalnego [36]. Zarówno zbyt niskie, jak i zbyt wysokie poziomy kalcytriolu powodują wzrost aktywności metaloproteinaz (MMP-2, MMP-9), kluczowych enzymów w przebudowie zrębu naczyń [36]. Ważną rolę w kalcyfikacji odgrywają HDL [37]. Nadmierna podaż witaminy D3 doprowadza do intensywnego odkładania złogów wapniowych w warstwie wewnętrznej i w warstwie środkowej ściany naczynia, degradacji elastyny, wzrostu sztywności ścian oraz przerostu lewej komory serca. Przywrócenie fizjologicznych stężeń kalcytriolu skutkuje szybką regresją kalcyfikacji naczyń, w której aktywny udział przypisuje się linii komórkowej monocytu-makrofagi. W zależności od stężenia witaminy D odgrywa podwójną rolę w kalcyfikacji naczyń [38]. Podwyższone stężenie kalcytriolu, poprzez supresję białek podobnych do parathormonu (PTH, *parathyroid hormone*), prowadzi do zwiększonej aktywacji ALP, co skutkuje degradacją pirofosforanów. Ponadto doprowadza do wzrostu stężenia jonów wapniowych i fosforanowych, będących istotnym stymulatorem produkcji pęcherzyków macierzy [39].

Typowym modelem kalcyfikacji naczyń jest schyłkowa niewydolność nerek, w której

dochodzi do obniżenia stężenia kalcytriolu na skutek zmniejszenia liczby czynnych nefronów, hiperfosfatemii oraz rozwoju oporności tkanek na kalcytriol (tab. 3). Suplementacja witaminy D3 lub jej pochodnych zwiększa przeżywalność pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w porównaniu z pacjentami bez aktywatorów receptora tej witaminy [40]. Jednak dokładne omówienie tego zagadnienia znacznie przekracza ramy niniejszego opracowania.

Parathormon i białka podobne do PTH (PTHrP) biorą czynny udział w regulacji kalcyfikacji naczyń [41], a zwiększone stężenie PTH w przewlekłej chorobie nerek jest istotnym czynnikiem ryzyka odkładania się złogów wapnia w ścianie naczynia [40]. Zarówno komórki śródbłonka, jak i VSMCs posiadają receptory dla PTH/PTHrP. Udowodniono, że zwiększone stężenie PTH (1-34) zmniejsza naczyniową ekspresję osteopontyny i Msx2 oraz ogranicza odkładanie depozytów wapniowych w ścianie naczynia. Aktywacja receptora PTH1R prowadzi do supresji fosfatazy alkalicznej, odwracalnej przy użyciu jego antagonisty — PTHrP(7-34) [41]. Jednakże w przewlekłej chorobie nerek PTH postrzegany jest jako czynnik promujący kalcyfikację, niezależnie od stopnia jej zaawansowania. Hamuje on produkcję i uwalnianie osteoprotegeryny, istotnego czynnika osteoprotekcyjnego [40–41].

Peptydy podobne do PTH należą do czynników zmniejszających kalcyfikację ścian naczyń, chociaż opisywane są również PTHrP o działaniu przeciwnym [41]. W przebiegu przewlekłej choroby nerek dochodzi do akumulacji PTH(7-84), który łącząc się z receptorem PTH1R, nie doprowadza do transmisji sygnału aktywacyjnego, lecz nasila internalizację receptora, zmniejszając jego ekspresję na powierzchni komórek. PTH(7-84) hamuje również nerkową produkcję kalcytriolu [41].

Niższa częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet w okresie przedmenopauzalnym niż u mężczyzn oraz istotny wzrost incydentów sercowo-naczyniowych i osteoporozy u kobiet pomenopauzalnych wskazują na wpływ estrogenów zarówno na układ krążenia, jak i metabolizm tkanki kostnej. Rola żeńskich hormonów płciowych w metabolizmie tkanki kostnej sprowadza się z jednej strony do działania zwiększającego gęstość tkanki kostnej, z drugiej do hamowania czynności osteoklastów. Estrogeny poprzez wpływ na IGF-1 i TGF- β stymulują osteoblasty. Stymulują również syntezę kalcytoniny, a także zwiększają ekspresję receptorów dla witaminy D w oste-

►► Suplementacja witaminy D3 lub jej pochodnych zwiększa przeżywalność pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w porównaniu z pacjentami bez aktywatorów receptora tej witaminy ◀◀

Tabela 3. Czynniki wpływające na kalcyfikację naczyń w schyłkowej niewydolności nerek

Czynnik	Potencjalny efekt
P, Ca, Ca × P	uszkodzenie VSMC, uwolnienie pęcherzyków macierzy, różnicowanie osteoblastyczne, rozwój depozytów wapniawpływ na kalcyfikację miocytów
PTH/PTHrP	wpływ na kalcyfikację miocytów
AGEs	uszkodzenie VSMCs, kalcyfikacja
Stan zapalny	różnicowanie osteoblastyczne/chondroblastyczne VSMCs, zmniejszenie stężenia fetuiny A, inicjacja powstawania komórek kalcyfikujących
Nadciśnienie	uszkodzenie VSMC, uwolnienie pęcherzyków macierzy, akumulacja złogów wapnia
Lipidy	powstawania komórek kalcyfikujących z VSMC, zahamowanie fagocytozy, rozwój depozytów wapnia
Stres oksydacyjny	uszkodzenie VSMCs, kalcyfikacja
ABD	wzmocniona kalcyfikacja tkanek miękkich, zmienione właściwości różnych czynników wpływających na kalcyfikację naczyń I

P — fosfor, Ca — wapń, PTH (*parathormone*) — parathormon, PTHrP (*parathormonu-related protein*) — peptyd PTH-podobny, AGEs (*advanced glycation end products*) — końcowe produkty glikacji, VSMCs (*vascular smooth muscle cells*) — komórki mięśniowe ściany naczyń, ABD (*adynamic bone disease*) — adynamiczna choroba kości

oblastach. Zmniejszają produkcję cytokin prozapalnych przez osteoblasty i komórki zrębu i zwiększają w nich ekspresję genu osteoprotegeryny. Estrogeny przyczyniają się także do apoptozy prekursorów i dojrzałych form komórek kościogubnych. Wraz ze spadkiem stężenia estrogenów w okresie pomenopauzalnym dochodzi do nasilenia resorpcji tkanki kostnej. Sądzi się, że związane jest to ze wzrostem produkcji cytokin prozapalnych i obniżoną aktywnością śródbłonkowej syntazy tlenu azotu, prowadzącą do obniżonej produkcji tlenu azotu, który aktywuje osteoblasty, a hamuje osteoklasty [42].

Terapia estrogenowa zastosowana u kobiet w okresie pomenopauzalnym zmniejsza nasilenie odkładania się złogów wapniowych w ścianie naczyń [42]. Wynika to z pośredniego działania na czynniki ryzyka kalcyfikacji oraz bezpośredniego wpływu genomowego, jak i pozagenomowego na makrofagi, komórki śródbłonka i mięśniówki gładkiej ścian naczyń. Wykazano, iż estradiol moduluje wydzielanie białek macierzy (osteopontyna-BSP, MGP, RANKL/osteoprotegeryna), hamuje proliferację i różnicowanie VSMCs oraz aktywność komórek kalcyfikujących [43].

Mimo pleotropowego, kardioprotekcyjnego działania estrogenów, randomizowane badania kliniczne nie tylko nie potwierdziły ochronnego wpływu hormonalnej terapii zastępczej, ale wykazały wzrost częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych u kobiet po menopauzie. Obecnie prowadzone jest badanie *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS)

oceniające wpływ hormonalnej terapii zastępczej na układ sercowo-naczyniowy u kobiet we wczesnym (do 3 lat) okresie po menopauzie. Jednym z celów tego badania będzie ocena wpływu estradiolu na kalcyfikację naczyń wieńcowych. Z drugiej strony, terapia osteoporozy w postaci suplementacji wapnia, bisfosfonianów i witaminy D3 wydaje się skuteczna w spowolnieniu procesu kalcyfikacji płatków aorty, jednak obserwacje te wymagają przeprowadzenia badań randomizowanych [44].

Selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM, *selective estrogen receptor modulator*), pobudzając ten receptor w tkankach, takich jak układ sercowo-naczyniowy i tkanka kostna, wykazują korzystny wpływ estrogenopodobny. Stosowany w terapii osteoporozy pomenopauzalnej raloksyfen wpływa na syntezę i uwalnianie białek macierzy międzykomórkowej, proliferację i różnicowanie VSMCs oraz działa ochronnie na śródbłonek naczyniowy, między innymi poprzez zwiększoną ekspresję tlenu azotu [43].

PODSUMOWANIE

Kalcyfikacja naczyń silnie koreluje z występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego i stanowi ważny czynnik predykcyjny zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym niedokrwiennej choroby serca i zgonu. Typowymi modelami jej rozwoju są cukrzyca i schyłkowa niewydolność nerek. Kalcyfikacja naczyń jest procesem aktywnym, w który zaangażowane są liczne mechanizmy kontrolujące. Dokład-

►► Terapia estrogenowa zastosowana u kobiet w okresie pomenopauzalnym zmniejsza nasilenie odkładania się złogów wapniowych w ścianie naczyń ◀◀

ne ich poznanie i zrozumienie może przyczynić się do postępów leczenia naczynioprotekcyjnego w wielu jednostkach chorobowych. Z uwagi na podobieństwo do procesów zachodzących w tkance kostnej, leki stosowane w osteoporozie (kalcytriol, estradiol, bisfosfoniany) mogą

w istotny sposób ingerować w procesy zachodzące w ścianie naczynia, natomiast leki stosowane w chorobach układu krążenia (statyny, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści wapnia, warfaryna, heparyny) mogą wpływać na metabolizm tkanki kostnej.

STRESZCZENIE

Kalcyfikacja ścian naczyń zmniejsza ich elastyczność, wpływając na parametry hemodynamiczne układu krążenia. Rozwój nadciśnienia tętniczego, przerost mięśnia sercowego, choroba niedokrwienna czy niewydolność serca znamienne zwiększają chorobowość i śmiertelność wśród pacjentów po 60. roku życia. Stopień zaawansowania i rozległość depozytów wapnia w ścianie na-

czynia jest kluczowym czynnikiem ryzyka epizodów niedokrwiennych. Celem pracy było przedstawienie aktualnej wiedzy na temat kalcyfikacji naczyń ze szczególnym zwróceniem uwagi na dynamikę tego procesu, wpływ czynników metabolicznych i hormonalnych oraz możliwość ich modyfikacji.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 2, 91–99

Słowa kluczowe: kalcyfikacja, zwapnienia, cukrzyca, schyłkowa niewydolność nerek, osteoporoza, estrogeny

Piśmiennictwo

- Allison M.A., Criqui M.H., Wright C.M. Patterns and risk factors for systemic calcified atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 331–336.
- Bild D.E., Detrano R., Peterson D. i wsp. Ethnic differences in coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2005; 111: 1313–1320.
- Iribarren C., Sidney S., Sternfeld B., Browner W.S. Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. *JAMA* 2000; 283: 2810–2815.
- Leoncini G., Ratto E., Viazi F. i wsp. Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 397–403.
- Abedin M., Tintut Y., Demer L.L. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 1161–1170.
- Proudfoot D., Skepper J.N., Shanahan C.M., Weissberg P.L. Calcification of human vascular cells in vitro is correlated with high levels of matrix Gla protein and low levels of osteopontin expression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 379–388.
- Tintut Y., Alfonso Z., Saini T. i wsp. Multilineage potential of cells from the artery wall. *Circulation* 2003; 108: 2505–2510.
- Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Wolski K. i wsp. Coronary artery calcification and changes in atheroma burden in response to established medical therapies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 263–270.
- Callister T.Q., Raggi P., Cooil B., Lippolis N.J., Russo D.J. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1972–1978.
- Bas A., Lopez I., Perez J., Rodriguez M., Aguilera-Tejero E. Reversibility of calcitriol-induced medial artery calcification in rats with intact renal function. *J. Bone Miner. Res.* 2006; 21: 484–490.
- Demer L.L., Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation* 2008; 117: 2938–2948.
- Demer L.L. Vascular calcification and osteoporosis: in ammatory responses to oxidized lipids. *Int. J. Epidemiol.* 2002; 31: 737–741.
- Schmermund A., Achenbach S., Budde T. i wsp. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2006; 113: 427–437.
- Abedin M., Lim J., Tang T.B., Park D., Demer L.L., Tintut Y. N-3 fatty acids inhibit vascular calcification via the p38-mitogen-activated protein kinase and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma pathways. *Circ. Res.* 2006; 98: 727–729.
- Schurgers L.J., Spronk H.M., Soute B.A., Schiffrers P.M., DeMey J.G., Vermeer C. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood* 2007; 109: 2823–2831.
- Wallby L., Janerot-Sjoberg B., Steffensen T., Broqvist M. T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart* 2002; 88: 348–351.
- Rajamannan N.M., Subramaniam M., Stock S.R. i wsp. Atorvastatin inhibits calcification and enhances nitric oxide synthase production in the hypercholesterolemic aortic valve. *Heart* 2005; 91: 806–810.
- Gkizas S., Koumoundourou D., Sirinian X. i wsp. Aldosterone receptor blockade inhibits degenerative processes in the early stage of calcific aortic stenosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2010; 642: 107–112.
- Ix J.H., Chertow G.M., Shlipak M.G., Brandenburg V.M., Keteler M., Whooley M.A. Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2007; 115: 2533–2539.
- Willens H.J., Chirinos J.A., Schob A., Veerani A., Perez A.J., Chakko S. The relation between mitral annular calcification and mortality in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *Echocardiography* 2006; 23: 717–722.

21. Coen G., Ballanti P., Balducci A. i wsp. Renal osteodystrophy: alpha-Heremans Schmid glycoprotein/fetuin-A, matrix GLA protein serum levels, and bone histomorphometry. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 48 (1): 106–113.
22. Okuno S., Ishimura E., Kitatani K. i wsp. Presence of abdominal aortic calcification is significantly associated with all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49: 417–425.
23. Tintut Y., Patel J., Territo M., Saini T., Parhami F., Demer L.L. Monocyte/macrophage regulation of vascular calcification in vitro. *Circulation* 2002; 105: 650–655.
24. Chen N.X., Duan D., O'Neill K.D., Moe S.M. High glucose increases the expression of Cbfa1 and BMP-2 and enhances the calcification of vascular smooth muscle cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21 (12): 3435–3442.
25. Neven E., Dauwe S., De Broe M.E., D'Haese P.C., Persy V. Endochondral bone formation is involved in media calcification in rats and in men. *Kidney Int.* 2007; 72: 574–581.
26. Basalyga D.M., Simionescu D.T., Xiong W., Baxter B.T., Starcher B.C., Vyavahare N.R. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases. *Circulation* 2004; 110: 3480–3487.
27. Qin X., Corriere M.A., Matrisian L.M., Guzman R.J. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates aortic calcification. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 1510–1516.
28. Rogers N., Teubner D.J.O., Coates P.T.H. Calcific uremic arteriopathy: advances in pathogenesis and treatment. *Semin. Dial.* 2007; 20 (2): 150–157.
29. Schurgers L.J., Aebert H., Vermeer C., Bultmann B., Janzen J. Oral anticoagulant treatment: friend or foe in cardiovascular disease? *Blood* 2004; 104: 3231–3232.
30. Chen N.X., Duan D., O'Neill K.D., Moe S.M. High glucose increases the expression of Cbfa1 and BMP-2 and enhances the calcification of vascular smooth muscle cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 3435–3442.
31. Taki K., Takayama F., Tsuruta Y., Niwa T. Oxidative stress, advanced glycation end product, and coronary artery calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006; 70: 218–224.
32. Stubbs J., Liu S., Quarles L.D. Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Semin. Dial.* 2007; 20: 302–308.
33. Russo D., Miranda I., Ruocco C. i wsp. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int.* 2007; 72: 1255–1261.
34. Tokumoto M., Mizobuchi M., Finch J.L., Nakamura H., Martin D.R., Slatopolsky E. Blockage of the renin-angiotensin system attenuates mortality but not vascular calcification in uremic rats: sevelamer carbonate prevents vascular calcification. *Am. J. Nephrol.* 2009; 29 (6): 582–591.
35. Towler D.A. Calcitropic hormones and arterial physiology: "D"-lightful insights. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18 (2): 369–373.
36. Zehnder D., Bland R., Chana R.S. i wsp. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 621–629.
37. Parhami F., Basseri B., Hwang J., Tintut Y., Demer L.L. High-density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ. Res.* 2002; 91: 570–576.
38. Razzaque M.S. The dualistic role of vitamin D in vascular calcification. *Kidney Int.* 2011; 70: 8–14.
39. Bas A., Lopez I., Perez J. i wsp. Reversibility of calcitriol-induced medial artery calcification in rats with intact renal function. *J. Bone Miner. Res.* 2006; 21: 484–490.
40. Reynolds J.L., Joannides A.J., Skepper J.N. i wsp. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 2857–2867.
41. London G.M., Marchais S.J., Guerin A.P., Metivier F. Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2005; 14: 525–531.
42. Jono S., Nishizawa Y., Shioi A., Morii H. Parathyroid hormone-related peptide as a local regulator of vascular calcification. Its inhibitory action on in vitro calcification by bovine vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 1135–1142.
43. Mackey R.H., Kuller L.H., Sutton-Tyrrell K., Evans R.W., Holubkov R., Matthews K.A. Hormone therapy, lipoprotein subclasses, and coronary calcification: the Healthy Women Study. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 510–515.
44. Rzewuska-Lech E., Jayachandran M., Fitzpatrick L.A., Miller V.M. Differential effects of 17 β -estradiol and raloxifene on VSMC phenotype and expression of osteoblast-associated proteins. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005; 289: E105–E112.
45. Goldstein R.E. Bone modifiers and the quest to slow progression of aortic stenosis. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104: 125–127.