

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NEFROLOJİ BİLİM DALI



**Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Vasküler Kalsifikasyon ve
Belirteçlerinin İlişkisi ve Bu İlişkiye Etki Eden Faktörler**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe Zeynep BAL

Ankara / 2013

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NEFROLOJİ BİLİM DALI



**Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Vasküler Kalsifikasyon ve
Belirteçlerinin İlişkisi ve Bu İlişkiye Etki Eden Faktörler**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe Zeynep BAL

Tez danışmanı

Prof. Dr. Siren SEZER

Ankara / 2013

TEŞEKKÜR

Nefroloji yan dal eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış oldukları katkılarından dolayı başta Sayın rektörümüz Prof. Dr. Mehmet Haberal olmak üzere, Dahili Tıp Bilimleri Başkanı Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Eftal Yücel'e, Nefroloji Bilim Dalı Prof. Dr. Nurhan Özdemir Acar'a, Asistanlık sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez danışmanım, çok değerli hocam Nefroloji Bilim Dalı Başkan Vekili Prof. Dr. Siren Sezer'e, Eğitimimin tamamlanmasında büyük katkıları olan abilerim Doç. Dr. T. Çolak ve Doç. Dr. Emre Tural ve Uzm. Dr. Burak Sayın'a, Asistanlık sürem boyunca dostluğunu benden esirgemeyen sevgili arkadaşım Uzm.Dr. Mehtap Erkmen Uyar'a ve Uzm. Dr. Bahar Gürlek Demirci'ye birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm yan dal uzmanı ve dahiliye asistanı arkadaşlarıma, Destek ve yardımlarından dolayı bölüm sekreterlerimiz Gülsevin Yurtkulu ve Arzu Yücel'e, Hayat boyu sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim anneme ve babama, Biricik eşim ve en büyük yardımcım Uzm. Dr. Uğur Bal'a Şans meleğim, biricik oğlum Onur Alp Bal'a Sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım

Uzm. Dr. Ayşe Zeynep Bal

Ankara 2013

ÖZET

Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Vasküler Kalsifikasyon ve Belirteçlerinin İlişkisi ve Bu İlişkiye Etki Eden Faktörler

Giriş: Hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler kaynaklıdır. Kardiyovasküler hastalıklar açısından geleneksel risk faktörleri dışında böbrek yetmezliği nedeni ile ortaya çıkan ve hastalığa özgü olan risk faktörleri de mevcuttur. Hemodiyaliz hastalarında sıklıkla karşılaşılan arteriel sertlik ve vasküler kalsifikasyon, bu hasta grubunda kardiyovasküler riskin bağımsız ve güçlü belirleyicileridir. Bu çalışmanın amacı, vasküler kalsifikasyon belirteçleri ve arteriel sertlik arasındaki ilişkiyi ve arteriyel sertlik üzerine etkili faktörleri ortaya koymaktır.

Metod: Çalışmaya sekonder hiperparatiroidi tanısı bulunan 80 hemodiyaliz hastası alındı. Çalışmanın başında tüm hastaların serum kalsiyum değeri $< 10.5\text{mg/dL}$, serum $\text{Ca} \times \text{P} < 75$ and PTH değeri $\geq 300\text{pg/ml}$ idi. Hastaların demografik, bir yıllık labaratuvar ve ilaç kullanımları kayıt edildi. Çalışma başında ve sonunda hastaların, arteriyel sertlik belirteci olan nabız dalga hızı (NDH) ve vasküler kalsifikasyonun aktivatör ve inhibitör belirteçleri çalışıldı.

Bulgular: Hastalar kullanmakta oldukları D vitamini tedavisine göre parikalsitol grubu (n:40) ve kalsitriol grubu (n:40) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grubun demografik, klinik ve bazal labaratuvar değerleri çalışma başında benzerdi. Parikalsitol grubunda PTH kontrolünün daha iyi; hiperfosfatemi, CaxP yükselme ve D vitamini atlama sıklığının ise kalsitriol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı az olduğu saptandı. FGF-23 ve osteokalsin değerleri parikalsitol grubunda kalsitriol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük iken; Klotho, Fetuin A and 25(OH)D3 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi. Çalışma başında yapılan nabız dalga hızı her iki grup arasında istatistiksel olarak benzer iken; bir yılın sonunda yapılan NDH değerinin, parikalsitol grubunda kalsitriol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı bulundu ($p < 0,002$). Bağımlı değişken olarak nabız dalga hızı değişimi alındığında yapılan çoklu regresyon analizinde en güçlü belirleyici FGF-23 düzeyi olarak bulundu ($p < 0,004$).

Sonuç: Parikalsitol tedavisi, sekonder hiperparatiroidi tedavisinde daha etkin PTH baskılanması sağlamakta, hiperfosfatemi ve CaxP artışına daha az sıklıkla yol açmaktadır ve vasküler kalsifikasyon gelişimi üzerine önemli koruyucu etkisi olabilir.

ABSTRACT

Associations of the Inhibitory and Stimulatory Factors of Vascular Calcification with Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease Patients

Background: Patients with end-stage renal disease treated by hemodialysis have an impressive mortality, and more than half of this mortality is attributable to cardiovascular disease. It is thought that apart from traditional risk factors; uremia-related risk factors also play an important role for the development of cardiovascular disease. Arterial stiffness and vascular calcification, independent and strong predictors of cardiovascular risk, are often found in hemodialysis patients. The aim of the present study was to investigate the associations of the inhibitory and stimulatory factors of vascular calcification with arterial stiffness in hemodialysis patients.

Methods: Eighty patients with moderate to severe SHPT were enrolled into the study. All patients had normalized total serum calcium concentration $< 10.5\text{mg/dL}$, serum $\text{Ca} \times \text{P} < 75$ and PTH level $\geq 300\text{pg/ml}$ at the beginning of follow-up period. Co-morbidities, traditional cardiovascular risk factors, inflammatory markers and mineral-bone disease serology parameters were also recorded. We measured pulse wave velocity (PWV) reflecting arterial stiffness as well as serum levels of inhibitory and stimulatory markers of vascular calcification.

Results: Patient groups were as follows; paricalcitol group (n: 40) and calcitriol group (n: 40). Demographical, clinical and biochemical characteristics were similar at basal evaluation. We observed significantly superior control of PHT, less hyperphosphatemia and elevated CaxP level and interruption vitamin D treatment in paricalcitol group. FGF-23 and osteocalcin levels were significantly lower and Klotho, Fetuin A and 25(OH)D3 levels were significantly higher in paricalcitol group compared to calcitriol group. There was no significant change in pulse wave velocity measurement in paricalcitol group, while PWV significantly increased in calcitriol group during the follow-up period ($p < 0.002$). In multilinear regression analysis FGF-23 was independently associated with percentage change of PWV ($p < 0.004$).

Conclusion: We observed that, compared with calcitriol therapy, paricalcitol therapy reduced the PTH concentrations more effectively without causing hyperphosphatemia and elevated CaxP and might have a substantial beneficial effect on the development of vascular calcification.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLİGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Arteriyel Sertlik ve Vasküler Kalsifikasyon	3
2.2. Tanım	4
2.3. Patogenez	6
2.3.1 Vasküler kalsifikasyon patogenezinde ana mekanizmalar	7
2.3.1.1. Apoptozis	7
2.3.1.2. Osteokondrojenik Farklılaşma	7
2.3.1.3. Elastin Degradasyonu	7
2.3.2. Vasküler kalsifikasyon patogenezinde moleküler mekanizmalar	8
2.3.2.1. Fosfor metabolik yolu	9
2.3.2.2. Pirofosfat	9
2.3.2.3. Klotho-Fibroblast Büyüme Faktörü-23 Aksı	9
2.3.2.4. Kalsiyum Duyarlı Reseptör	10
2.3.2.5. Oksidatif Stres	10
2.3.2.6. İnflamasyon	10
2.4. Vasküler kalsifikasyon ve mineral metabolizması ilişkisi	11
2.4.1. Hiperkalsemi ve Hiperfosfatemi	11
2.4.2. Paratiroid hormon	11
2.4.3. D vitamini ve vasküler kalsifikasyon	12
2.4.4. D vitamini analogları ve vasküler kalsifikasyon	14

2.5. Vasküler kalsifikasyonun inhibitör ve aktivatörleri	15
2.5.1. Matriks gla protein (MGP)	16
2.5.2. Fetuin-A	16
2.5.3. Osteopontin	16
2.5.4. Osteoprotegerinin	17
2.5.5. Osteokalsin	17
2.5.6. Paratiroid hormon related peptit (PTHrP)	17
2.5.7. NGAL	17
2.5.8. Diğer proteinler	18
2.6. Vasküler Kalsifikasyon Tanısı	19
2.6.1. Vasküler kalsifikasyon görüntüleme yöntemleri	19
2.6.2. Arteriyel sertlik görüntüleme yöntemleri	19
2.6.3. Arteriyel sertlik ve vasküler kalsifikasyon ölçümleri arasındaki ilişki	20
2.7. Vasküler kalsifikasyondan korunma ve tedavi	20
2.7.1. Serum fosfor kontrolü	20
2.7.1.1. Diyet	20
2.7.1.2. Fosforun diyaliz ile uzaklaştırılması	20
2.7.1.3. Fosfor bağlayıcı tedaviler	20
2.7.2. Kalsimimetikler	21
2.7.3. Vitamin D	21
2.7.4. Vasküler kalsifikasyon için potansiyel yeni tedavi modaliteleri	21
2.7.4.1. Pirofosfat (PPi)	21
2.7.4.2. K vitamini	22
2.7.4.3. Bisfosfonatlar	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalara Sırasıyla Uygulanan İşlemler	24
3.2. Biyokimyasal ölçümler	24
3.2.1. Fibroblast Büyüme Faktörü -23 (FGF-23) Ölçümü	25
3.2.2. Klotho Ölçümü	25
3.2.3. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ölçümü	25
3.2.4. Fetuin-A ölçümü	25
3.2.5. Osteokalsin ölçümü	26
3.2.6. 25- OH-D ₃ vitamini ölçümü	26
3.3. Nabız dalga hızı ölçümü	26

3.4. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	45
7. KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR

ACEİ:	Anjiotensin konverting enzim inhibitörü
ALP:	Alkalen fosfataz
ALT:	Alanin aminotransferaz
ARB:	Anjiotensin II reseptör antagonisti
BMP-2:	Kemik morfogolik protein-2
BMP-7:	Kemik morfogolik protein-7
Ca:	Kalsiyum
CKİ:	Charlson Komorbidite İndeksi
CRP:	C reaktif protein
CaSR:	Kalsiyum duyarlı reseptörler
DKB:	Diyastolik kan basıncı
DM:	Diyabetes mellitus
FGF:	Fibroblast büyüme faktörü
GN:	Glomerülonefrit
HT:	Hipertansiyon
K:	Potasyum
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği
MGP:	Matriks Gla protein
MPV:	Ortalama platelet volümü
Na:	Sodyum
NDH:	Nabız dalga hızı
NGAL:	Nötrofil jeletinaz ilişkili lipokalin
P:	Fosfor
PTH:	Paratiroid hormon
PKBH:	Polikistik Böbrek Hastalığı
RANKL:	Nükleer faktör-kappa B ligand reseptör aktivatörü
SKB:	Sistolik kan basıncı
SVKH:	Sol ventrikül konsantrik hipertrofisi
TSAT:	Transferrin saturasyonu
VDRA:	D vitamini reseptör aktivatörlerinin

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	İntimal ve medial kalsifikasyonun klinik sonuçlar	5
Şekil 2.2.	Vasküler kalsifikasyonun ana mekanizmaları ve mediatörleri	6
Şekil 3.1.	Nabız dalga hızı ölçümünün şematik gösterimi	27
Şekil 4.1.	Her iki grubun 12 aylık paratiroid hormon değerleri	31
Şekil 4.2.	Her iki grubun 12 aylık kalsiyum değerleri	31
Şekil 4.3.	Her iki grubun 12 aylık fosfor değerleri	32
Şekil 4.4.	Her iki grubun 12 aylık kalsiyum fosfor çarpımı değerleri	32

TABLÖLAR

Tablo 2.1.	Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler risk faktörleri	3
Tablo 2.2.	Vasküler kalsifikasyonun inhibitör ve aktivatörleri	8
Tablo 2.3.	Arteriyel sertliği değerlendirmek için kullanılan parametreler	19
Tablo 4.1.	Hastaların tanımlayıcı özellikleri	28
Tablo 4.2.	Her iki grubun bir yıllık paratiroid hormon, kalsiyum, fosfor, kalsiyum-fosfor çarpımı ve alkalin fosfataz değerleri	30
Tablo 4.3.	Her iki grubun bazal ve yıllık ortalamayı gösterir laboratuvar bulguları	33
Tablo 4.4.	Her iki grubun yıllık kullandıkları fosfor bağlayıcı, D vitamini reseptör aktivatörü dozları ile D vitamini/PTH indeksi ve D vitamini atlama süreleri	34
Tablo 4.5.	Her iki grubun ekokardiyografik parametreleri, yıllık ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı, antihipertansif kullanım oranları ve nabız dalga hızı ölçümleri	35
Tablo 4.6.	Her iki grubun vasküler kalsifikasyondan koruyucu ve vasküler kalsifikasyonu hızlandırıcı belirteç düzeyleri	36
Tablo 4.7.	Her iki grubun bazal (NDH1) ve çalışma sonundaki (NDH2) nabız dalga hızı ve nabız dalga hızının bir yıllık değişimi	36
Tablo 4.8.	Hastaların bazal NDH (NDH1) değerlerine göre gruplandırılması ve bazal laboratuvar değerleri	37
Tablo 4.9.	Hastaların çalışma sonu NDH değerlerine (NDH2) göre ortalama laboratuvar değerleri, kullanılan D vitamini dağılımları ve vasküler kalsifikasyondan koruyucu ve vasküler kalsifikasyonu hızlandırıcı belirteç düzeyleri	38

Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Vasküler Kalsifikasyon ve Belirteçlerinin İlişkisi ve Bu İlişkiye Etki Eden Faktörler

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Evre 5 kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler komplikasyonlara bağlı ölüm oranları yüksektir. Bu hastalarda, arteriyel sertlik mortalite açısından en önemli risk faktörü olarak görünmektedir. Bu hasta grubunda kalsiyum ve fosfor depolanmasına bağlı olarak miyokart, kalp kapakları ve arterlerde kalsifikasyon, meydana gelmektedir. Arteriyel kalsifikasyon sonucu damar elastikiyeti kaybolmakta ve arteriyel sertlik oluşmaktadır. Artmış arteriyel sertlik yükselmiş sistolik kan basıncı aracılığıyla sol ventrikül yükünü arttırmakta ve kardiyak hipertrofiyi kolaylaştırarak diyastolik kan basıncında azalmaya neden olmakta ve böylece miyokardiyal iskemiye katkıda bulunmaktadır. Nabız dalga hızı arteriyel sertleşme göstergesi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır ve böbrek hastalarında arteriyel esnekliği değerlendirmede özellikle yararlıdır.

Vasküler kalsifikasyon, kompleks bir süreçtir. Bu hasta grubunda vasküler kalsifikasyonu etkileyen önemli faktörlerden biri de sekonder hiperparatiroidi olarak karşımıza çıkmaktadır. Sekonder hiperparatiroidi böbrek hastalarında glomerül filtrasyon hızı düştükçe ortaya çıkan hiperfosfatemi, hipokalsemi ve aktif D vitamini eksikliğine bağlı olarak gelişmektedir. Özellikle kronik böbrek yetmezliği sürecinde, fosfor atılımının azalmasına bağlı olarak kan fosfor değeri yükselir ve artmış kalsiyum ile birlikte kalsiyum-fosfor ürünü oluşturur ki vasküler kalsifikasyon gelişiminden esas sorumlu bu ürün olarak gösterilmektedir

Vasküler kalsifikasyon gelişimindeki tüm süreçler, temel olarak sistemik ve lokal aktivatör ve inhibitör faktörleri içermekte olup, yeni tedavi stratejileri bu yönde ilerletilmektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, fibroblast büyüme faktörü (FGF) 23 isimli maddenin fosfor absorpsiyonu ve aktif D vitamini sentezinde merkezi bir role sahip olduğu ortaya konmuştur. İlave olarak FGF-23, direkt ve indirekt etkileri ile de kalp fonksiyonları, kan basıncı ve endotel hücre aktivasyonunu etkilemektedir. Ayrıca FGF-23'ün arteriyel sertlik üzerine bağımsız bir belirteç olduğu da gösterilmiştir. Klotho ise, FGF-23 reseptörüdür ve artmış Klotho değerleri kardiyovasküler-renal koruma ile ilişkilendirilmektedir. Klotho'nun aşırı ekspresyonunun aortik kalsifikasyonu etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Osteokalsin ise, yüksek kemik

döngüsünün bir belirteçidir ve dolayısıyla hem kemik minerilizasyonunda hem de vasküler kalsifikasyonda kilit bir role sahip olduğu düşünülmektedir (oc3-22). İnsan çalışmalarında serum osteokalsin düzeyleri, kalsifiye aterosklerotik plak ve kalsifiye kalp kapağı olan hastalarda, kalsifik formasyon olmayan hasatlara göre daha yüksek bulunmuştur. Fetuin-A ise önemli bir vasküler kalsifikasyon inhibitörüdür. Fetuin-A vasküler kalsifikasyonu lokal olarak ve erken dönemlerinde direkt matriks kese ile etkileşime girerek inhibe etmektedir. Nötrofil jeletinaz ilişkili lipokalin (NGAL), hasarlı böbrek tübül hücrelerinden salınan akut ve kronik böbrek yetmezliğinde yeni bir belirteçtir. Aynı zamanda NGAL aterosklerozun, akut miyokart hasarı ve kalp yetmezliğinde de son dönemlerde üzerinde çalışılan yeni bir kalsifikasyon belirteci olarak karşımıza çıkmaktadır.

Vasküler kalsifikasyon üzerine etkili diğer faktörlerden biri de hemodiyaliz hastalarında sekonder hiperparatiroidi tedavisinde kullanılan D vitamini reseptör aktivatörleridir. Çalışmalar, D vitamini analoglarının vasküler kalsifikasyon ve kardiyovasküler yapılanma üzerine farklı etkileri olabileceği görüşündedirler. Bu noktada, endojen D vitamini de vasküler kalsifikasyon üzerine koruyucu etkide bulunmaktadır.

Tüm bu bilgiler ışığında, bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler mortalitenin bir belirleyicisi olan nabız dalga hızının değerlendirilmesi, ilişkili olduğu risk faktörlerinin belirlenmesi ve vasküler kalsifikasyon belirteçleri ile arteriyel sertlik ilişkisinin ortaya konması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Arteriyel Sertlik ve Vasküler Kalsifikasyon

Hemodiyalize giren evre-5 kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler kaynaklıdır. Cinsiyet, ırk, diyabetes mellitus varlığı gibi geleneksel risk faktörleri eşitlendiğinde bile hemodiyaliz hastalarının mortalite riski normal popülasyondan 10-30 kat yüksektir (1). Kardiyovasküler hastalıklar açısından geleneksel risk faktörleri dışında KBY oluşumu ile ortaya çıkan ve hastalığa özgü olan risk faktörleri de mevcuttur (Tablo 2.1). Malnütrisyon, inflamasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu, aynı zamanda *arteriyel sertlik* ve *vasküler kalsifikasyon* risk faktörleri de arasındadır (2).

Tablo 2-1: Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler risk faktörleri

Geleneksel risk faktörleri	Geleneksel olmayan risk faktörleri
İleri yaş	Anemi
Erkek cinsiyet	Hipervolemi
Hipertansiyon	Hiperfosfatemi -sekonder hiperparatroidizm
Diyabetes mellitus	Hiperhomosisteinemi
Hiperlipidemi	Oksidatif stres
Sigara	İnflamasyon(IL -6, CRP, TNF - α)
Fiziksel inaktivite-obezite	Metabolik ürünler (ADMA, AGE)
Aile anamnezi	Malnütrisyon
Sol ventrikül hipertrofisi	Lipoprotein a ve artıkları
Diyaliz süresi	Albuminüri
İrk	Nitrik oksit/endotelin dengesinde bozulma
Menapoz	Trombogenik faktörler

Hemodiyaliz hastalarında, "ateroskleroza" ve "arteriyoskleroz" öne çıkan damar hastalıklarıdır. Özellikle "arteriyoskleroz", *arteriyel sertliğin* diffüz ilerlemiş süreci olarak tanımlanmaktadır. Artmış damarsal sertlik, önemli klinik sonuçlar doğurmaktadır: sistolik kan basıncında artış, nabız basıncında artış, sol ventrikül hipertrofisi ve koroner arter perfüzyonunda azalma (3). KBY hastalarının, aynı yaş ve kan basıncına sahip genel

popülasyonla karşılaştırıldığı bir çalışmada daha sertleşmiş arteriyel sisteme sahip oldukları ortaya konmuştur (4).

2.2. Tanım

Arteriyel sertlik, arter duvarının birçok faktöre bağlı olarak (yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus... vb) viskoelastik özelliğinde kayıp ve sonuç olarak arteriyel elastisitenin ve kompliyansın azalmasıdır. Arterler sertleşmeye başladıkça bir yandan da genişler ve duvarları hipertrofiye olur. Sonuçta sistolik kan basıncında artış, diyastolik kan basıncında düşüş ve dolayısıyla nabız basıncında genişleme olur. Bu üç değişiklik de, genel popülasyonda da yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite için majör belirleyiciler olarak bilinmektedir (1). Hemodiyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyon varlığında geniş arterlerde damarsal sertliğin artmış olduğu gösterilmiştir (5). Ayrıca artmış arteriyel sertliğin ve vasküler kalsifikasyonun genel ve renal hasta popülasyonunda kardiyovasküler mortalite için ana belirleyicilerden olduğu bilinmektedir (6,7).

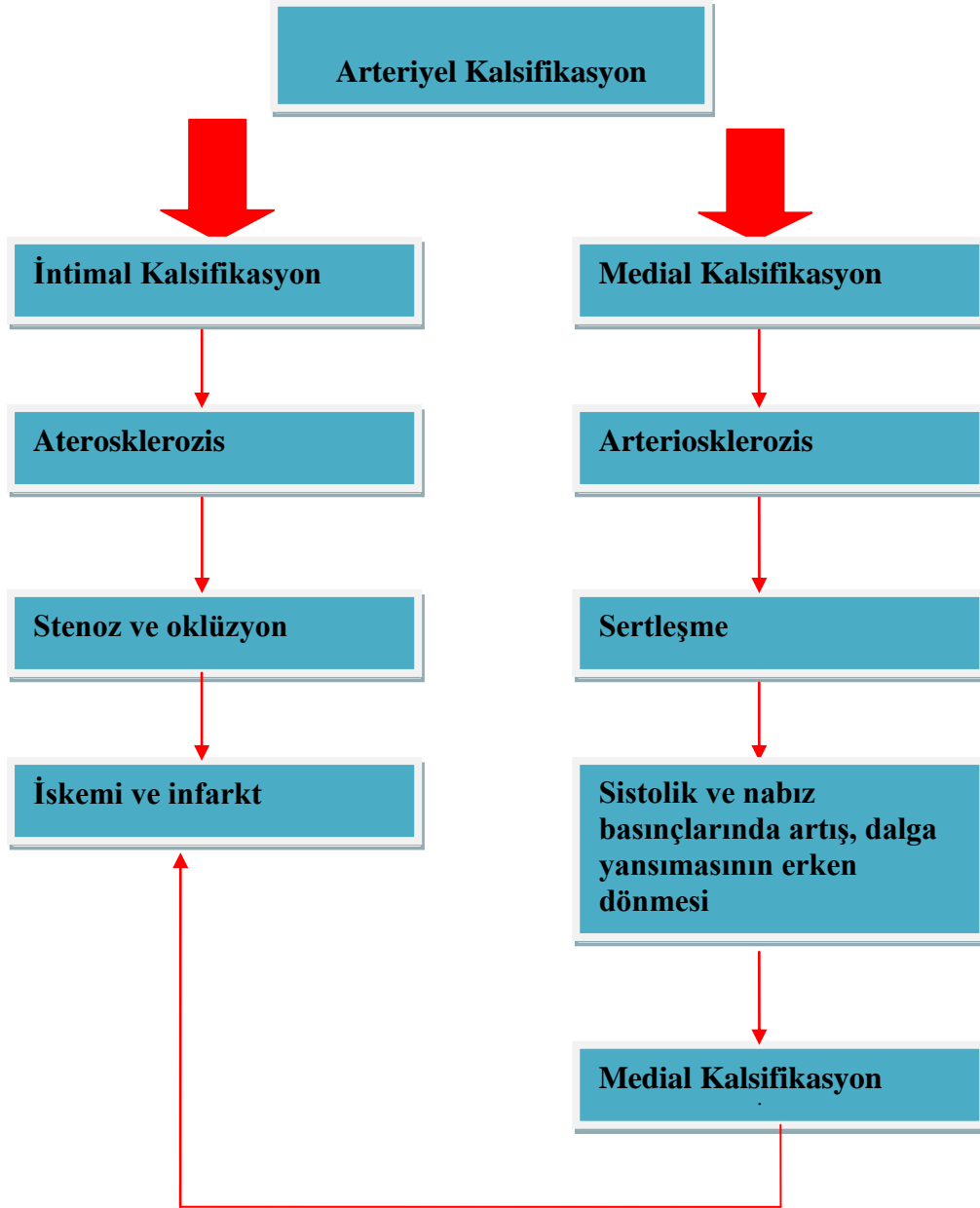
Vasküler kalsifikasyon, arter duvarının media ve/veya intima tabakalarının mineral depolanmasına bağlı elastisite kaybı ve kalınlaşmasıyla karakterize patolojik bir süreçtir (8). Vasküler kalsifikasyon, kardiyovasküler olay gelişimi açısından hastalar için önemli bir risk faktörüdür. İntimal ve medial kalsifikasyon olmak üzere başlıca iki tipi vardır.

Damar intiması endotelial hücreler ve az miktarda subendotelial bağ dokudan oluşmaktadır. İntimal kalsifikasyon, tipik olarak aorta, koroner arter ve büyük arterlerde meydana gelir ve ilerlemiş "aterosklerozun" (arter intimasının etkilendiği tıkaçıcı lezyonlar) göstergesi olarak kabul edilir (9). Ateroskleroziste, intima tabakası inflamasyonla birlikte kalınlaşır ve kalsifiye hale gelir. Çalışmalarda, koroner arterlerde kalsifikasyon ve kardiyak mortalite ilişkili bulunmuştur (10).

Damarların media tabakası ise, düz kas hücreleri ve elastinden zengin hücre dışı matriksten oluşmaktadır. Medial kalsifikasyon sonucu "arteriyoskleroz" (orta ve büyük ana arterlerin media tabakasının yaygın etkilendiği lezyonlar) oluşur. Medial kalsifikasyon, osteoporoz, hipertansiyon, metabolik sendrom, diyabetes mellitus ve/veya kronik böbrek yetmezliği hastalarında sıklıkla rastlanan; elastik tip ve müküler tip arterlerin diffüz mineral depolanmasıyla karakterizedir. (9). Arteriyoskleroz, azalmış arteriyel kompliyans (arterlerde elastisite azalması) ile karakterize olup; artmış fibrozis, elastik lif kaybı ve damar duvarında

yoğun kalsifikasyon sonucudur (2). Sonuçta, arter duvarı sertleşmekte ve yine kardiyovasküler mortalite riski artmaktadır (11).

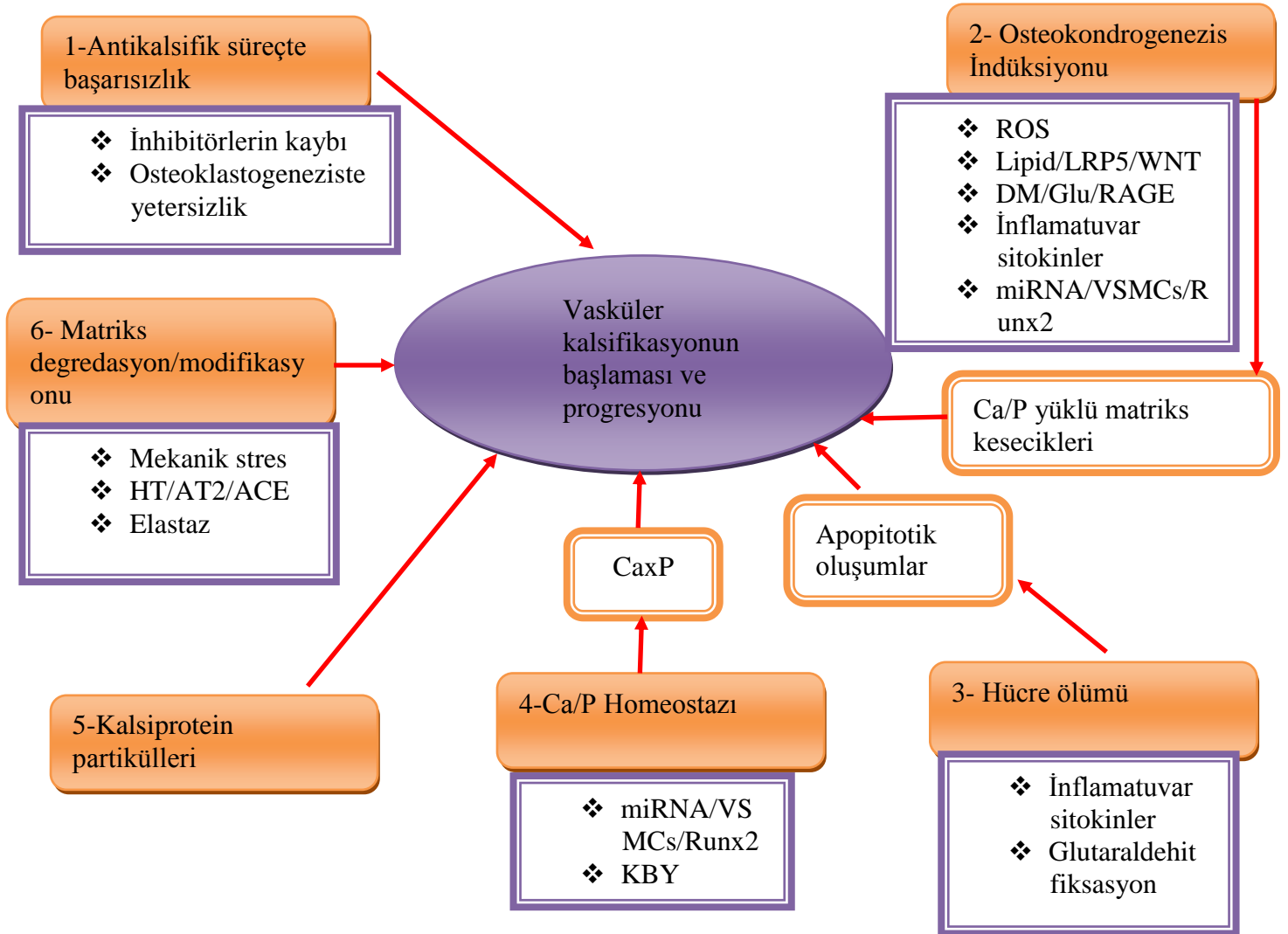
Vasküler kalsifikasyonun klinik sonuçları Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil 2-1: İntimal ve medial kalsifikasyonun klinik sonuçları

2.3. Patogenez

Vasküler kalsifikasyon, kompleks bir süreçtir. Vasküler kalsifikasyonun ana mekanizmaları Şekil 2-2'de özetlenmiştir.



Şekil 2-2: Vasküler kalsifikasyonun ana mekanizmaları ve mediatörleri

2.3.1 Vasküler kalsifikasyon patogenezinde ana mekanizmalar

2.3.1.1. Apoptozis

Vasküler kalsifikasyonun başlamasına önemli katkısı olan mekanizmalardan biri damar düz kas hücrelerinde meydana gelen apoptozistir. Normal damar hücresi ile karşılaştırıldığında aterosklerotik plak bulunan damar düz kas hücresinin apoptozise artmış duyarlılık gösterdiği saptanmıştır (12,13). Damar düz kas hücresi kaynaklı apoptotik oluşumların, kalsiyum kristal oluşumunda bir matriks kese gibi davranarak vasküler kalsifikasyonun başlamasına neden olduğu düşünülmektedir (14,15).

2.3.1.2. Osteokondrojenik Farklılaşma

Damar düz kas hücreleri, yüzeyinde kalsifik kollajen fibril ve matrikste apatit birikimi nedeniyle osteokondrojenik hücelere dönüşmektedir ve kemik ilişkili protein sentezleyerek kristal oluşumunu ve depolanmasını desteklerler (16). In vitro çalışmalarda, damar düz kas hücrelerinin fenotipik değişimi sonucu alkalen fosfataz (ALP), osteokalsin ve osteopontin gibi kemik ilişkili proteinleri eksprese ettikleri bulunmuştur (17). In vivo hayvan çalışmalarında da, apolipoprotein-E ve matriks Gla protein (MGP) olmayan ratların kalsiyum depolanmış damar duvarlarında, osteokondrosite benzer hücelere rastlanmıştır (18,19). Ayrıca insanların kalsifik damarları incelendiğinde, kondrogenezisin temel faktörlerine rastlanmıştır (20). Yakın dönemde Tang ve arkadaşları, vasküler hasarlanmaya multipotent vasküler düz kas hücrelerinin osteokondrojenik hücelere dönüşerek cevap verdiklerini ve bu yolla vasküler kalsifikasyonun başladığını düşünmektedirler (21).

2.3.1.3. Elastin Degradasyonu

Elastin, damar duvarı ve düz kas hücrelerinin ana yapıtaşıdır. Arterlerin elastik lamellerinde hidroksiapatit birikimi elastokalsinozis olarak adlandırılmaktadır. Elastin degradasyonu vasküler kalsifikasyonun başlama ve progresyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Proteazlar ile degrade olan elastinin, kalsiyuma yüksek affinitesi oluşmakta ve elastik lameller boyunca hidroksiapatit gelişimini kolaylaştırmaktadır (22,23).

2.3.2. Vasküler kalsifikasyon patogenezinde moleküler mekanizmalar

Vasküler kalsifikasyon patogenezinde, inhibitör ve aktivatör proteinlerin rol oynadığı açıklık kazanmıştır (24-28) (Tablo 2.2). Aktivatörlerden, kemik morfogenez protein-2 (BMP-2) ve nükleer faktör-kappa B ligand reseptör aktivatörü (RANKL) ve inhibitörlerden MGP, kemik morfogenez protein-7 (BMP-7), osteoprotegerin, fetuin-A, osteopontin karşılıklı kompleks mekanizmalarla vasküler kalsifikasyon sürecini düzenlemektedirler. Ayrıca, aktivatör moleküllerin mikroRNA (miR) üzerinden de etki edebildikleri düşünülmektedir (29).

Tablo 2-2: Vasküler kalsifikasyonun inhibitör ve aktivatörleri

Vasküler Kalsifikasyon için antikalsifikan faktörler	Vasküler Kalsifikasyon için prokalsifikan faktörler
MGP	Hiperfosfatemi ve Hiperkalsemi
Fetuin-A	İnflamatuvar faktörler
Osteoprotegerin	Varfarin
İnsulin	LDL
Adiponektin	Glukoz
FGF-23/ Klotho	Oksidatif stres
BMP7	D vitamini
Osteopontin	Leptin
Östrojen	Elastin fragmentasyonu
Magnezyum	Heat shock protein 70
Pirofosfataz/fosfodiesteraz (NPP-1)	Cathepsin S
HDL	BMP2 ve 4
K vitamini	Msx2
Transmembran protein (ANK)	Nükleer Faktör Kappa B Ligand Reseptör Aktivatörü/osteoprotegerin
İnsulin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)	Osteokalsin
Paratiroid Hormon (PTH)	Runx2/Cbfa1
Paratiroid hormon ilişkili peptid (PTHrP)	Üremik toksinler
Pirofosfat	Alkalen fosfataz
	Osterix, Sox9, Collagen

2.3.2.1. Fosfor metabolik yolu

Fosfor hemostazı başlıca, kemik, böbrek ve barsaklarda hormonal kontrol ile sağlanmaktadır. Böbrekte sentezlenen, D vitamininin en aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D, fosforun barsaktan absorpsiyonunu sağlar ve kemikte osteoklastogenezisi uyararak ekstrasellüler fosfor konsantrasyonunu artırır. Paratiroid hormon (PTH) ise, hem 1- α -25hidroksilaz aktivasyonu ile böbrekten 1,25-dihidroksi vitamin D yapımını uyarır hem de böbrekten fosfor atılımını artırır (30).

Fosfor, vasküler düz kas hücre apoptozisinin ve osteokondrojenik farklılaşmanın iyi bilinen bir uyarıcısıdır. Yüksek fosfor seviyeleri büyüme ölüm spesifik gen 6 (Gas6) ve bu genin damar düz kasında bulunan reseptör ekspresyonunu baskılamakta ve apoptozisi hızlandırmaktadır (31,32). Hücre içine fosfor girişi sodyum bağımlı fosfor (Na/P) kotransportu ile olmaktadır. Damar düz kas hücresine fosfor girişi genellikle Pit-1 aracılı transporter ile olmakta ve bu yolağın kullanılması osteokondrojenik farklılaşmaya neden olmaktadır (33).

2.3.2.2. Pirofosfat

Pirofosfat hidroksiapatit oluşumunun fizyolojik inhibitörüdür. Aynı zamanda vasküler kalsifikasyonu da etkin bir şekilde engeller. Pirofosfat, ATP'nin ekto-nükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1 (Enpp-1) enzimiyle hidrolizinden oluşmaktadır. Enpp-1 gen mutasyonunda "idiyopatik infantil arteriyel kalsifikasyon" isimli nadir bir sendromda ortaya çıkar. Bu da pirofosfatın, vasküler kalsifikasyon gelişiminde önemli bir rol oynadığının göstergesidir (33).

2.3.2.3. Klotho-Fibroblast Büyüme Faktörü-23 Aksı

Fosfor metabolizmasında rol oynayan PTH ve 1,25-dihidroksi vitamin D'ye ek olarak iki yeni faktör; Klotho ve fibroblast büyüme faktörü (FGF-23) karşımıza çıkmaktadır. Klotho, FGF-23'ün ko-faktörü olarak FGF-23'ün reseptöre duyarlılığını arttırmaktadır. Fosfor ve D vitamini regülasyonunda önemli rol oynayan bu ikili, üriner fosfor atılımını artırır ve 1- α -25hidroksilaz aktivitesini baskılar. Klotho ve FGF-23 olmayan ratlarla yapılan çalışmalarda, her iki grubun da benzer fenotipik özellikler gösterdiği, akselere bir yaşlanma süreci ile kısalmış yaşam süresine sahip oldukları, aterosklerozis ve yumuşak doku kalsifikasyonunu içeren vasküler kalsifikasyon gösterdikleri bulunmuştur (34,35). İlginç olarak Klotho'nun aşırı ekspresyonunun ise aortik kalsifikasyonu etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, damar düz kas hücrelerinde fosfor aracılı kalsifikasyonu direkt olarak inhibe etme

kapasitesine sahip olduğu düşünölmektedir (36). FGF-23'ün ise vasköler kalsifikasyon gelişimindeki rolü daha çelişkilidir. Çünkü yokluğu kadar FGF-23 yüksekliği de ateroskleroz ciddiyeti ve vasköler kalsifikasyon ile ilişkilili bulunmuştur (37,38).

2.3.2.4. Kalsiyum Duyarlı Reseptör

Kalsiyum duyarlı reseptörler (CaSR), kalsiyum metabolizmasının düzenlendiği, paratiroid bez, böbrek, kemik ve barsaklarda bulunur. İlaveten, bu reseptörlerin damar düz kas ve endotel hücrelerinde de bulunduğu gösterilmiştir (39-41). Yakın dönem yapılan çalışmalarda, damar düz kas hücrelerinde CaSR ekspresyonunda azalmanın artmış minerilizasyon ile ilişkilili olduğu, kalsimimetik ajanların CaSR ekspresyonunda artış yapmak suretiyle, vasköler kalsifikasyonun ilerlemesini durdurduğunu; fosfor aracılı kalsifikasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (42,43). Tüm bu çalışmalar, vasköler kalsifikasyonun patogenezinde CaSR'nin önemini ortaya koymaktadır.

2.3.2.5. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, hücrelerin, oksidasyona doğal savunma kabiliyeti ve aşırı üretilen serbest oksijen radikallerine maruz kalması arasındaki dengenin bozulmasıyla meydana gelen normal hücresel ve moleköler fonksiyon bozukluğudur (44). Kardiyovasköler sistemde, üremik toksinlerden biri olan ileri glikalizasyon ürünleri (AGE), vasköler kalsifikasyon ile ilişkilendirilmiştir. AGE'ler, kollajen ve elastine uygunsuz bir şekilde bağlanmaktadır. Yine üremik toksisite, nitrik oksit (NO) olarak adlandırılan ve damar korunmasında kritik role sahip maddenin sentezinde bozulmaya yol açmaktadır (44). Oksidatif stresin, vasköler kalsifikasyon patogenezindeki rolü tam ortaya konulamamışsa da yakın dönemde yapılan çalışmalar, bu ilişkiyi destekler niteliktedir (45,46).

2.3.2.6. İnflamasyon

Kronik sistemik inflamasyon, kronik böbrek yetmezliğinin bir sonucudur. Glomeröl filtrasyon hızının düşmesiyle birlikte, pro-inflamatuar yapılarda artış olmakta ve inflamatuvar sitokin yapımı ve salınımı artmaktadır (47). İnflamasyon, artmış CRP, fibrinojen ve azalmış albumin ile karakterizedir. Kardiyovasköler olaylar ve mortalite için hem genel popölasyonda hem de KBY popölasyonunda önemli bir risk faktörüdür (6,48).

Yüksek serum CRP, fibrinojen ve düşük serum albumin düzeyleri KBY'de kardiyovasköler kalsifikasyon skorlarıyla pozitif olarak koreledir (6,48-51). IL-6 ve TNF- α gibi bazı proinflamatuvar sitokinler, indirgenmiş LDL kolesterol partiköllerine enzimatik olarak

bağlanır, intima-media arasında birikir, kompleman sistemi aktive eder ve monositleri aterosklerotik lezyonlara çeker (52). TNF- α sığır aortik düz kas hücrelerinde hem alkalen fosfataz aktivitesini hem de matriks mineralizasyonunu artırır (53). İnflamasyon, aynı zamanda dolaşımdaki fetüin-A gibi bazı faktörleri etkileyerek de vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonlarını kolaylaştırabilir (54,55). Cheng ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, C-reaktif protein ile nabız dalga hızı arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (56).

2.4. Vasküler kalsifikasyon ve mineral metabolizması ilişkisi

2.4.1. Hiperkalsemi ve Hiperfosfatemi

Kemik mineral metabolizmasındaki bozukluklar, vasküler kalsifikasyonun gelişmesinde önemli role sahiptir. KBY sürecinde, fosfor atılımının azalmasına bağlı olarak kan fosfor değeri yükselir ve artmış kalsiyum ile birlikte kalsiyum-fosfor ürünü oluşturur ki vasküler kalsifikasyon gelişiminden esas sorumlu bu ürün olarak gösterilmektedir (11,57,58). Kalsiyum-fosfor bozukluğunun vasküler kalsifikasyona neden oluşu 2 farklı mekanizma ile açıklanmaktadır: (1) Damarlarda pasif bir süreç ile kalsiyum-fosfat ürününün çökmesi (2) vasküler düz kas hücrelerinde kemik ilişkili gen ekspresyonunda artışa yol açma (59). Yang ve arkadaşları, hiperkalsemi ve hiperfosfateminin, in vitro koşullarda sodyum bağımlı fosfor kotransport yolunu kullanarak insan düz kas hücrelerinde mineralizasyona yol açtığını göstermişlerdir (60). Artmış kalsiyum alımının KBY olan insan ve hayvan çalışmalarında vasküler kalsifikasyonu direkt olarak arttırdığı gösterilmiştir (61-63). Diğer çalışmalarda ise özellikle kalsiyum içermeyen bir fosfor bağlayıcı olan sevalemerin hiperfosfatemi ve hiperkalsemiyi düzelterek vasküler kalsifikasyonda gerilemeye neden olduğu bulunmuştur (64-66). Hiperfosfatemi ve uzun süreli hiperkalsemi Pit-1 diye adlandırılan tip 3 sodyum bağımlı fosfor kotransport sunumunu arttırmaktadır (60,67). Fosfonoformik asit bu sistemi tamamen bloke ederek insan düz kas hücresi mineralizasyonunu durdurur (60). Bu bulgular, hiperfosfatemi ve kalsiyum yükünün KBY hastalarında gelişen vasküler kalsifikasyonda önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

2.4.2. Paratiroid hormon

Paratiroid hormonun vasküler kalsifikasyondaki rolü henüz açıklığa kavuşmamıştır. Chertow ve ark. (62) yapmış oldukları bir çalışmada düşük PTH seviyelerinin kalsiyum kullanan hastalarda daha yoğun kalsifikasyona yol açtığını; yüksek PTH değerlerinin ise sevalamer kullanan hastalarda kalsifikasyon ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Sonuçta dışarıdan alınan

kalsiyum yükü ve/veya kontrolsüz baskılanan PTH'nın ilerleyici kalsifik damar hastalığına katkıda bulunabileceği görüşüne varmışlardır. Adragao ve ark. (68) ise, 123 hemodiyaliz hastası ile yaptıkları bir çalışmada, pelvis ve el direkt grafilerinden hesaplanan vasküler kalsifikasyon skoru ve PTH seviyeleri arasında ilişki bulamamışlardır. Oh ve ark.,(69) koroner kalsiyum skorunun, ortalama PTH düzeyi, CRP seviyesi ve plazma homosistein değeri ile güçlü korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Bir başka çalışmada ise, Krašniak ve ark., (70) ne karotid intima media kalınlığı ne de aterosklerotik plak sayısı ve PTH seviyeleri arasında ilişki bulamamışlardır. Fakat, Goldsmith ve ark., (71) hiperparatiroidinin vasküler kalsifikasyonun ciddiyetinin ve progresyonunun bir belirleyicisi olabileceğini göstermişlerdir. Aksi olarak ise, Shao ve ark. (72), LDL reseptörü olmayan diyabetik ratlarda yaptıkları bir çalışmada, dışarıdan PTH verilmesinin osteopontine direkt etki ile vasküler kalsifikasyonu ve aortik osteojenik farklılaşmayı inhibe edebildiğini göstermişlerdir. Genel olarak PTH ve PTHrP'nin bir yandan kemik deminerilazasyonuna neden olurken diğer yandan da diğer inhibe edici faktörler (fetuin-A, MGP ve K vitamini) ile birlikte damar düz kas hücre minerilazasyonunu önlediği düşünülmektedir (73). Genel görüş, PTH'nın vasküler kalsifikasyona karşı koruyucu bir etki gösterebileceği; düşük PTH seviyelerinin ve adinamik kemik hastalığının ise vasküler kalsifikasyonu arttırabileceği yönündedir (74).

2.4.3. D Vitamini ve vasküler kalsifikasyon

Gözlemsel çalışmalarda bir yandan D vitamini reseptör aktivatörlerinin (VDRA) KBY hastaları için yaşam avantajı sunduğu savunulmakta iken, diğer yandan yüksek doz kalsitriolün vasküler kalsifikasyon nedeni olabileceği varsayılmaktadır. Dolaşımdaki D vitamini düzeyleri ise vasküler kalsifikasyon ile negatif bir korelasyon göstermektedir (75). Çeşitli retrospektif gözlemsel çalışmalar, aktif D vitamini tedavisinin kalsiyum, fosfor ve PTH'dan bağımsız olarak daha düşük rölatif ölüm riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (76). Drechsler ve ark. (77), hemodiyaliz hastalarında ciddi D vitamin eksikliğinin, ani kardiyak ölüm, kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile güçlü; inme ve fatal infeksiyonlar ile sınırda bir ilişkisi olduğunu göstermişlerdir. Bununla beraber, çok sayıda hayvan çalışmasında, vasküler kalsifikasyonun D vitamini uygulanmasını takiben arttığı gösterilmiştir (78-83). Bu hayvan modellerinin birinde, yüksek dozda kalsitriolün (1,000 ng/kg) üremik ratlara verilmesini takiben çok kısa bir sürede aortik kalsifikasyonun oluştuğu ve kalsitriol tedavisinin kesilmesini takiben haftalar içinde bu kalsifikasyonun kısmen olsa da gerilediği gösterilmiştir (79). Yakın dönemde, Zebger ve ark. (84) damar düz kas hücrelerinde yüksek doz kalsitriol tedavisinin osteoblastik fenotipe dönüşüme neden olduğunu göstermişlerdir. Bu durum

minerilizasyon ve kalsiyum iletimini düzenleyen osteopontin, osteokalsin vb. proteinlerin artışına bağlanmaktadır. D vitamininin mineral metabolizmasını düzenleyen etkilerinin vasküler kalsifikasyonu artırıcı etkide bulunurken; hücre siklusunu ve inflamatuvar cevabı düzenleyici etkilerinin vasküler kalsifikasyondan koruyucu etkide olduğu bu sonuçlar ışığında düşünülebilir. Bir diğer yandan kalsitriol, barsaklardan fosfor emilimini artırıcı etkisi sonucu hiperfosfatemi yapmakta ve hiperfosfateminin kendisi de vasküler kalsifikasyona neden olmaktadır. FGF-23 olmayan fare modellerinde kalsitriol ve fosforun birlikte artışı vasküler kalsifikasyon ile sonuçlanmaktadır. FGF-23, serum fosfor seviyesini fosfatüriyi arttırarak ve böbrekte 1- α -hidroksilaz aktivitesini baskılamak suretiyle kalsitriol yapımını azaltarak düşürmektedir. Dolayısıyla FGF-23'ün yokluğu hiperfosfatemi ve fazla miktarda kalsitriol yapımı ile sonuçlanmaktadır. Bu durum, hemodiyaliz hastalarında sekonder hiperparatiroidinin kontrolü için yüksek doz kalsitriol alan ve hiperfosfatemisi olanlarla benzerlik göstermektedir. Stubbs ve ark. (85) , yapmış oldukları hayvan çalışmasında, FGF-23 olmayan fareleri normal diyet ve fosfor ya da D vitamini miktarı düşük diyetle beslemişler. Düşük fosfor diyeti alan farelerde serum fosfor düzeyi azalırken, kalsitriol seviyeleri yüksek kalmaya devam etmiş ve bu farelerde vasküler kalsifikasyon gelişmemiştir. Düşük D vitamini alan grupta ise serum kalsitriol seviyesi azalırken, fosfor düzeyi yüksek kalmış ve vasküler kalsifikasyon gelişmiştir. Bu nedenle, eğer fosfor kontrol altında tutulabilirse D vitamini fazlalığı vasküler kalsifikasyona yol açmayabilir. Bir diğer hayvan çalışmasında, yüksek fosfor içeren diyetle beslenen farelerin bir kaç hafta içinde vasküler kalsifikasyon geliştirdiği; sonrasında uygulanan kalsitriol tedavisinin de oluşan kalsifikasyonu arttırdığı gözlemlenmiştir (86). Sonrasında kalsitriol dozunun aynı tutulup diyetdeki fosfor miktarının yarıya düşürülmesi vasküler kalsifikasyondan koruyucu etki göstermiştir. Dolayısıyla vasküler kalsifikasyon patogenezinde fosfor ve D vitamini anahtar bir role sahiptirler. Vasküler düz kas hücreleri vitamin D reseptörüne sahip oldukları için kalsitriolün hem damar düz kas hücrelerine hem de vasküler kalsifikasyona direkt etkisi tartışmasızdır (87). Bununla birlikte, in vivo koşullarda kalsitriolün, hiperfosfatemi, hiperkalsemi ve CaxP artışı yapma etkilerinden dolayı vasküler kalsifikasyona direkt etkisini değerlendirebilmek zordur. Mizobuchi ve ark. (80) 0.04 mcg/kg kalsitriolü intraperitoneal olarak haftada 3 kez 1 ay boyunca uygulamışlar ve sonuçta medial kalsifikasyonun yanında belirgin hiperfosfatemi, hiperkalsemi ve kalsiyum fosfor çarpımında artış bulmuşlar. Buna rağmen bir başka hayvan çalışmasında, daha düşük doz kalsitriol uygulamasını takiben serum kalsiyum ve fosfor düzeyinde değişiklik olmamasına karşın yine vasküler kalsifikasyon oluşumu gözlenmiş (88). Bu çalışmanın sonucu kalsitriolün direkt olarak vasküler kalsifikasyona neden olabileceğini

göstermektedir. Jono ve ark. (89) yüksek fosfor içeren damar düz kas hücrelerine artan konsantrasyonda kalsitriol eklenmesinin doza bağımlı kalsiyum depolanmasına neden olduğunu göstermişlerdir. Kalsitriol, vasküler kalsifikasyona kemik metabolizması etkileri üzerinden neden olabilmektedir. Düşük döngülü kemik hastalığı bulunan hemodiyaliz hastalarında PTH düşüklüğü vasküler kalsifikasyon ile ilişkilendirilmiştir (90). Mathew ve ark. (91) LDL reseptörü olmayan KBY fare modelinde, D vitamini aktivatörlerinden kalsitriol ve parikalsitolün aortik kalsifikasyon üzerine etkilerini araştırmışlardır. Sonuçta, düşük doz kalsitriolün vasküler kalsifikasyonu azaltırken kemik aktivitesinde artmaya neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu bulgular, düşük doz D vitamininin, vasküler kalsifikasyona karşı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir. Bunu da minerallerin kemiğe girişini arttırarak kemik aktivitesinde artışa neden olarak sağlayabileceği varsayılmaktadır. D vitamininin vasküler kalsifikasyonda oynadığı rol halen tartışmalıdır. Shroff ve ark. (92), pediatrik hemodiyaliz hastalarında, hem yüksek hem düşük kalsitriol seviyelerini vasküler kalsifikasyon artışı ile ilişkilendirmişlerdir. İlginç olarak bu çalışmada, kalsifikasyonların varlığı aynı zamanda inflamasyonun göstergesi olan CRP seviyelerinde artış ile ilişkili bulunmuştur. İlâveten, serum kalsitriol ve CRP seviyeleri ile artan negatif bir korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada vasküler kalsifikasyon, kalsitriol seviyesi ve inflamasyon parametrelerinin birbirleri ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

2.4.4. D vitamini analogları ve vasküler kalsifikasyon

KBY hastalarında, kalsitriolün yüksek dozlarda kullanımı hiperkalsemi ve hiperfosfatemi riskini arttırmaktadır. Bu nedenle araştırmalar kalsitriolün paratiroid bez üzerine etkilerine sahip fakat hiperkalsemi ve hiperfosfatemiye yol açmayan analoglar üzerine yoğunlaşmıştır. (93). Şu an klinik kullanımda olan yeni D vitamini analoglarından parikalsitol, 22-oksakalsitriol ve dokserkalsiferol daha az yan etki profiline sahiptirler (94). Değişik deneysel çalışmalarda parikalsitolün kalsitriolden daha az kalsifikasyona neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum Teng ve ark. (95) yapmış oldukları çalışmada parikalsitolün kalsitriole göre yaşam avantajı sunmasının bir nedeni olabilir. Mizobuchi ve ark. (80) eşit dozlarda uygulanan kalsitriol ve dokserkalsiferolün vasküler kalsifikasyona neden olduğunu fakat parikalsitolün neden olmadığını göstermişlerdir. Parikalsitolün bu etkisi diğer analoglarla karşılaştırıldığında daha az hiperkalsemi ve hiperfosfatemiye neden olmasına bağlanabilir. Buna rağmen, parikalsitol dozu hiperkalsemi ve hiperfosfatemi yapacak kadar arttırılsa bile vasküler kalsifikasyon gelişmemektedir. Dolayısıyla parikalsitolün vasküler kalsifikasyona karşı koruyucu bir etki gösterdiği düşünülebilir. Kontrol ve üremik ratlara, kalsitriol, parikalsitol,

kalsimimetik veya kalsimimetik ile kalsitriol/parikalsitol kombinasyon tedavisi uygulanmış. Eşlenik dozlarda parikalsitolün kalsitriole göre daha az kalsifikasyona yol açtığı bulunmuş. Parikalsitolün kalsimimetik ile kombinasyonunun ise vasküler kalsifikasyondan tamamen koruyucu etki gösterdiğini ve sekonder hiperparatiroidi kontrolünün mükemmel sağlandığını göstermişlerdir (96). Cardús ve ark. (78) in vivo ve in vitro olarak kalsitriolün damar düz kas hücrelerinde kalsiyum ve fosfordan bağımsız olarak kalsifikasyona neden olduğunu fakat parikalsitolün böyle bir etki yapmadığını göstermişlerdir. Noonan ve ark. (97) sekonder hiperparatiroidisi olan üremik ratlarda, parikalsitol ve dokserkalsiferolün aortik kalsifikasyon üzerindeki etkilerini incelemişler. Her iki ilaç da PTH kontrolü sağlamış fakat 6 hafta sonunda kontrol, üremik ve parikalsitol alan ratlarda aortik kalsiyum ve fosfor depolanmasında bir fark saptanmazken; dokserkalsiferol tedavisi alan ratların aortik kalsiyum ve fosfor içeriğinde anlamlı artış saptanmıştır. Hirata ve ark. (81) ise, maksakalsitol ve kalsitriolün vasküler kalsifikasyon üzerine etkilerini araştırmışlar. Maksakalsitolün, kalsitriole göre PTH süpresyonunun yanında aortik kalsiyum içeriğinde azalmaya neden olduğunu, bu etkiyi yaparken de her iki ilacın da kalsiyum fosfor çarpımında benzer yükselme yaptıklarını ortaya koymuşlardır. İlaveten, yakın dönemde yapılmış bir retrospektif kohort çalışmasında, prediyaliz böbrek hastalarına alfakalsidol verilmesinin kardiyovasküler riski azalttığı bulunmuştur (97). Tüm bu çalışmalar, D vitamini analoglarının vasküler kalsifikasyon ve kardiyovasküler yapılanma üzerine farklı etkileri, patogeneizde etkili olan hedef genler üzerindeki farklı etkileri ile açıklanabilir. D vitamini reseptörünün parikalsitol ya da 22-oksakalsitriol ile uyarılmasında, bu iki ilacın kalsitriolün kullandığından daha farklı koaktivatörleri kullandığı gösterilmiştir (99). Vasküler kalsifikasyonun güncel tedavisi hiperfosfatemi ve hiperkalsemiyi kontrol altında tutmaya ve önlemeye yönelik olsa da spesifik tedaviler için araştırmalar devam etmektedir. Vasküler kalsifikasyon gelişimindeki tüm süreçler, temel olarak sistemik ve lokal aktivatör ve inhibitör faktörleri içermekte olup, yeni tedavi stratejileri bu yönde ilerletilmektedir.

2.5. Vasküler kalsifikasyonun inhibitör ve aktivatörleri

Vasküler kalsifikasyon daha önce de belirtildiği gibi kemik morfogjenik protein-2 ve RANKL gibi aktivatör proteinler ile MGP, kemik morfogjenik protein-7, osteoprotegerin, fetuin-A ve osteopontin gibi inhibitör proteinlerin karşılıklı etkileşimi ile meydana gelen kompleks bir süreçtir (100).

2.5.1. Matriks gla protein (MGP)

MGP ilk olarak Price ve ark. tarafından bir kemik matriks proteini olarak bulunmuştur (101). Esas olarak, osteojenik ve kondrojenik farklılaşmayı sağlayan BMP-2'nin aktivasyonunu engellemek suretiyle kalsifikasyonu inhibe etmektedir (102). MGP olmayan ratlarda spontan vasküler kalsifikasyon, osteoporoz ve patolojik kırıkların oluştuğu gösterilmiştir (24). Dolayısıyla MGP'nin hem normal kemik formasyonu oluşumunu düzenlediği hem de vasküler kalsifikasyonu inhibe ettiği düşünülmektedir. Aynı zamanda MGP'nin aktivite göstermesi için gerekli olan gamma-karboksilasyonu K vitamini gerektirmektedir ve K vitamini eksikliği de MGP aktivasyonunu engelleyerek vasküler kalsifikasyona yol açabilmektedir (103). Diyaliz hastalarında, serum MGP seviyeleri ile koroner arter veya aortik kalsifikasyon skoru arasında bir ilişki gösterilememiş olsa da yapılan bir çalışmada inferior epigastrik arterlerdeki kalsifikasyon varlığı ve MGP arasında korelasyon bulunmuştur (104). Düşük vitamin K seviyelerine sahip diyaliz hastalarının, MGP düzeylerinin de düşük olduğu ve mortalite nedeni olabileceği düşünülmektedir (105).

2.5.2. Fetuin-A

Fetuin-A ya da *a2-Heremans-Schmid glikoprotein*, önemli bir kalsifikasyon inhibitörüdür. Fetuin-A vasküler kalsifikasyonu lokal olarak ve erken dönemlerinde direkt matriks kese ile etkileşime girerek inhibe etmektedir (106). Fetuin-A molekülleri, kalsiyum ve fosfor ile kararlı kolloidal yapılara dönüşerek "kalsiprotein partikülü" adını alarak hidroksiapatit presipitasyonuna engel olmaktadır (107). Aynı zamanda Fetuin-A, makrofaj aktivasyonunu ve proinflamatuvar sitokin salınımını azaltmakta ve TGF- β 'yı antagonize ederek apapitotik cisimleri opsonize ederek fagositozlarına yardımcı olmaktadır (108). Fetuin-A seviyeleri diyaliz hastalarında belirgin düşüktür ve vasküler kalsifikasyon, kardiyovasküler mortalite, malnütrisyon-inflamasyon durumu ile koreledir (55,109,110). Bu çalışmaların sonucu, Fetuin-A'nın, hem bir kalsifikasyon inhibitörü olduğunu hem de negatif akut faz reaktanı olduğunu göstermektedir.

2.5.3. Osteopontin

Osteopontin, diğer bir matriks proteindir ve kalsifikasyonu inhibe etmektedir. Asidik fosfoprotein yapısındadır ve kemik, diş gibi mineralize dokularda, böbrek ve epitel yüzeylerde bulunur (111). Bir hayvan çalışmasında, aortik düz kas hücre kültürüne saf osteopontin eklenmesinin, media tabakasındaki kalsifikasyonu inhibe ettiğini göstermiştir (112). Diyaliz hastalarında osteopontin seviyeleri koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili bulunmuştur (113).

2.5.4. Osteoprotegerinin

Osteoprotegerin, TNF reseptör ailesinin üyesi olan bir glikoproteindir ve osteoklast maturasyonunu inhibe ederek kemiği normal osteoklast yeniden şekillenmesine karşı korur (114). Osteoprotegerin aynı zamanda hayvan modellerinde damar düz kas hücrelerinde gösterilmiştir; varfarin ve D vitamini ile oluşturulan vasküler kalsifikasyon modelinde seçici inhibisyon yapmaktadır (115). İnsan çalışmalarında, hem normal hem de diyaliz popülasyonunda osteoprotegerinin yüksek seviyeleri koroner arter hastalığı ve vasküler kalsifikasyon ile ilişkili bulunmuştur (116,117). Osteoprotegerinin damarlar üzerindeki etkisi, bir yandan RANKL ve TNF-ilişkili apoptozisi başlatan ligandlar ile ilişkisi diğer yandan osteojenik, inflamatuvar ve apoptotik cevabı düzenlemede rol oynaması açısından karmaşık ve çok yönlüdür (118). Morena ve arkadaşları, CRP seviyesi yüksek olan hemodiyaliz hastalarında, osteoprotegerinin hem düşük hem de yüksek seviyeleri tüm nedenli ölümler ile ilişkili bulunmuştur (119).

2.5.5. Osteokalsin

Osteokalsin ise, yüksek kemik döngüsünün bir belirteçidir ve dolayısıyla hem kemik minerilizasyonunda hem de vasküler kalsifikasyonda kilit bir role sahip olduğu düşünülmektedir. İnsan çalışmalarında serum osteokalsin düzeyleri, kalsifiye aterosklerotik plak ve kalsifiye kalp kapağı olan hastalarda, kalsifik formasyon olmayan hasatlara göre daha yüksek bulunmuştur (120).

2.5.6. Paratiroid hormon related peptit (PTHrP)

Paratiroid hormonuna (PTH) benzer yapıda olup PTH reseptörünü aktive ederek hiperkalsemiye neden olabilen bir proteindir. Azotemide düzeyi artmıştır, bunun volüm yükü ve hipertansiyonu sonucu damar duvarındaki mekanik gerilmeye yanıt olduğu düşünülmektedir (121). PTHrP ekspresyonu, kalsifiye hücre kültürlerinde kemik morfojenik protein-2 (BMP-2) ve alkalen fosfatazın sunumunda azalmayla ilişkili olup kalsifikasyonu azaltır (122). Kalsitriol direkt olarak PTHrP ekspresyonunu inhibe edip, vasküler düz kas hücrelerinde vasküler kalsifikasyonu kolaylaştırır (89).

2.5.7. Nötrofil jektinaz ilişkili lipokalin

Nötrofil jektinaz ilişkili lipokalin (NGAL), hasarlı böbrek tübül hücrelerinden salınan akut ve kronik böbrek yetmezliğinde yeni bir belirteçtir. Aynı zamanda NGAL aterosklerozun, akut

miyokart hasarı ve kalp yetmezliğinde de son dönemlerde üzerinde çalışılan yeni bir kalsifikasyon belirteci olarak karşımıza çıkmaktadır (123).

2.5.8. Diğer proteinler

BMP7 verilmesi, BMP7 olmayan ratlarda vasküler kalsifikasyonu azaltırken; BMP2, BMP7 'yi antagonize ederek damar düz kas hücrelerinin osteoblast benzeri fenotipe dönüşümüne neden olmaktadır (75,108).

2.6. Vasküler Kalsifikasyon Tanısı

Günümüzde gerek arteriyel sertlik gerekse vasküler kalsifikasyonun tanısında non-invaziv görüntüleme yöntemleri "altın standart" olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.6.1. Vasküler kalsifikasyon görüntüleme yöntemleri

Günümüzde, vasküler kalsifikasyonun güvenilir, sensitif ve spesifik bir belirteci yoktur. Yukarıda bahsedildiği üzere bazı belirteçler vasküler kalsifikasyon başlangıcı ya da gelişimi ile sadece ilişkili bulunmuştur. Fakat bu belirteçler henüz klinik pratiğe yansıyamamıştır çünkü hangisinin arter duvarında kalsiyum-fosfor birikimini tam olarak yansıttığı netlik kazanamamıştır.

Elektron-beam bilgisayarlı tomografi (EBBT), arteriyel kalsifikasyonun saptanması, yoğunluğunun belirlenmesinde ve ilerlemesinin takibinde günümüzde en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Agatston koroner arter kalsifikasyon (KAK) skoru, kalsifiye plakların alanına ve yoğunluğuna göre hesaplanmaktadır. Bu skora kardiyak olayların bir tahminçisi kabul edilmektedir. Sadece intimal ve medial kalsifikasyon ayrımını yapamamaktadır (9).

KDIGO 2009 kılavuzu, Evre 3-5 kronik böbrek hastalığı için vasküler kalsifikasyonun semikuantitatif değerlendirmesi için lateral abdominal radyografi ve kapak kalsifikasyonunu belirlemek için ekokardiyografi önermektedir (124). Direkt grafilerden yararlanılarak yapılmış vasküler kalsifikasyon skorlamaları mevcuttur (68,125). Bu yöntemler her ne kadar kalsifikasyon yaygınlığı ve derecesi konusunda bir ayırım yapamasa da, hem tomografik yöntemlere göre daha ucuz olması hem de daha kolay ulaşılabilir ve kullanılabilir olması nedeniyle kardiyovasküler risk belirlenmesi açısından kullanılabilir tetkiklerdir.

2.6.2.Arteriyel sertlik görüntüleme yöntemleri

Tablo 2-3'te özetlenmiştir.

Tablo 2-3: Arteriyel sertliği değerlendirmek için kullanılan parametreler

Parametre	Tanım	Formülü
Nabız Dalga Hızı (m/sn)	Arteriyel segment boyunca yayılan nabızın hızı	Uzaklık farkı/zaman farkı
Augmentasyon indeksi (%)	Periferden yansıyan geç sistolik basıncın erken sistolik basınçtan farkının nabız basıncına oranı	$(P2-P1 / \text{Nabız Basıncı}) \times 100$
Arteriyel Kompliyans (cm/mmHg)	Sabit damar uzunluğunda verilen basınçtaki mutlak çap değişimi	$(\text{sistolik aort çapı}-\text{diyastolik aort çapı}) / (\text{sistolik P}-\text{diyastolik P})$
Arteriyel Distensibilite ($\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-3}$)	Basınç artışıdaki rölatif çap değişimi	$2 \times (\text{aortik strain}) / (\text{sistolik P}-\text{diyastolik P})$
Aortik strain (%)	Sistol ve diastoldeki aortik çap değişimi	$(\text{sistolik aort çapı}-\text{diyastolik aort çapı}) \times 100 / \text{diyastolik çap}$
Elastik modulus (mmHg)	Bazal çapın %100 artması için gereken basınç	$[(\text{sistolik P}-\text{diyastolik P}) / \text{diyastolik çap}] / (\text{sistolik aort çap})$

Bu yöntemlerden en sık kullanılanı **nabız dalga hızıdır**. Nabız basıncı, iki veya üç dalganın süperpozisyonundan ortaya çıkmaktadır. Birinci dalga kalpten periferde taşınan dalga, ikinci dalga periferden gelen dalganın yansıması ve üçüncü dalga kalbe yansıyan dalgadır. Başlangıç dalgası sol ventrikül ejeksiyonu ve arteriyel sertliğe bağlı olup yansıyan dalga ise arteriyel sertlik ve dalganın yansıdığı potansiyel bölgelerle ilişkilidir (126).

Nabız dalga hızı, nabız basıncının bir arter segmenti boyunca yol alırken ki hızı olarak tanımlanır (127). Nabız dalga hızı ölçümü günümüzde arteriyel sertlik ölçümünde en basit, non-invaziv, güvenilir ve tekrar edilebilir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Karotid-femoral NDH, arteriyel sistemin en kabul edilebilir ve direkt ölçüm yapılabilir şekli olarak kabul edilmektedir (128). Metabolik sendrom, obezite, diyabetes mellitus ve periferik arter hastalığı olanlarda ve özellikle aortik, ilyak veya proksimal femoral arter stenozu, gecikmiş ve düşük sonuçlara neden olabilir. NDH, hem renal hem de non-renal popülasyonda artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

2.6.3.Arteriyel sertlik ve vasküler kalsifikasyon ölçümleri arasındaki ilişki

Guerin ve arkadaşları, hemodiyaliz hastalarında, büyük arterlerdeki vasküler kalsifikasyonun artmış arteriyel sertlik ile ilişkili olduğunu göstermiştir (5). Bir başka çalışmada, NDH'nın, yaş, diyaliz süresi, kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı dozu ve inflamasyon durumu düzeltilse bile elektron-beam BT ile ölçülen total kalsifikasyon skoru ile korele olduğu bulunmuştur (3).

2.7.Vasküler kalsifikasyondan korunma ve tedavi

Şu ana kadar, vasküler kalsifikasyonu geri döndürebilen ya da oluşmasını engelleyici kesinleşmiş bir tedavi şekli yoktur. Buna rağmen, hemodiyaliz hastalarında, kan fosfor, kalsiyum ve paratiroid hormon seviyeleri hedef değerler içinde tutulabilen hastalarda vasküler kalsifikasyon oranının daha az olduğu gösterilmiştir (28).

2.7.1. Serum fosfor kontrolü

2.7.1.1. Diyet

Hemodiyaliz hastalarında diyetle alının fosforun günlük 1000 mg'yi aşmaması önerilmektedir. Son dönemlerde fosforun miktarı kadar niteliğinin de önemli olduğu görüşü vardır. İnorganik fosfor, organik fosfora göre sindirim sisteminden daha fazla emilmekte ve fosfor yüklenmesine çok daha kolay neden olmaktadır (29). Dolayısıyla inorganik fosforun bulunduğu işlenmiş gıda ve "fast food" yiyecekler sınırlandırılmalıdır.

2.7.1.2. Fosforun diyaliz ile uzaklaştırılması

Diyalizde fosfor klirensi, kan ve diyalizat akım hızı, diyaliz membran yüzey alanı, ultrafiltrasyon oranı, diyaliz süresi ve sıklığı gibi faktörlerle değişebilmektedir. Diyaliz süresi ya da sıklığını arttırmanın hiperfosfatemide tedavisinde etkin yöntemler olduğu bilinmektedir (130,131).

2.7.1.3. Fosfor bağlayıcı tedaviler

Fosfor bağlayıcı tedaviler hastanın toleransına ve tercihinine göre seçilir. Fosfor bağlayıcı kullanımında en önemli sorun hasta uyumsuzluğudur. Piyasadaki tüm fosfor bağlayıcı ilaçlar, (kalsiyum tuzları, sevalemer hidroklorid... vb) serum fosfor değerini düşürmede etkilidir (124). Kalsiyum içermeyen bir fosfor bağlayıcı olan sevalemerin, hemodiyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyonun ilerlemesini azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (64,132). Sevalemerin, pleiotropik etki ile oksidatif stres ve inflamasyonu azaltmak suretiyle dolaşan üremik toksin seviyesinde bir azalmaya yol açtığı düşünülmektedir (133,134). Kalsiyum bazlı fosfor bağlayıcıların özellikle dinamik kemik hastalığı, hiperkalsemi ya da vasküler

kalsifikasyon varlığında günlük alımının 1500 mg elementer kalsiyum ile sınırlanması gerekliliği önerilmektedir (124).

2.7.2. Kalsimimetikler

DeneySEL ve klinik çalışmalar, kalsiyum duyarlı reseptörlerin sadece böbrek ve paratiroid bezde olmayıp damar hücrelerinde de bulunduğunu ve vasküler kalsifikasyon patogenezinde rol oynadığını göstermiştir. Bir hayvan modelinde kalsimimetiklerin aortik kalsifikasyonun ve aterosklerozun ilerlemesini geciktirdiği bulunmuştur (135). Bir diğer hayvan çalışmasında ise, kalsimimetiklerin media kalsifikasyonunu ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu azalttığı ortaya konmuştur (88). Yakın dönemde yapılan ADVANCE çalışmasında, kalsimimetiklerin sekonder hiperparatiroidisi olan diyaliz hastalarında serum PTH, kalsiyum ve fosfor kontrolünün yanı sıra vasküler kalsifikasyon progresyonunu da azalttığını bulmuşlardır (136). Kalsimimetikler vasküler kalsifikasyon progresyonunda yavaşlamaya neden oluşu hem PTH, Ca ve P düşürücü etkisi ile hem de damar düz kas hücrelerinde bulunan kalsiyum reseptörlerinin direk aktivasyonu ve arter duvarında MGP sunumunda artışa neden olması ile açıklanmaktadır (137,138).

2.7.3. Vitamin D

D vitamini reseptör aktivatörlerinin vasküler kalsifikasyonun nedenlerinden biri olan sekonder hiperparatiroidizm tedavisinde kullanımı yaygındır. Buna rağmen, tedavi edici dozları dinamik kemik hastalığı, hiperkalsemi ve/veya hiperfosfatemiyeye yol açmak suretiyle vasküler kalsifikasyona neden olmaktadır (139,140). Yeni D vitamini analoglarından parikalsitolün PTH baskılanması açısından daha selektif olduğu ve aynı zamanda hiperkalsemi ve hiperfosfatemiyeyi yapıcı etkisinin daha az olduğu bilinmektedir (141). Fakat bazı deneysel modeller haricinde vasküler kalsifikasyonun önlenmesinde D vitamini reseptör aktivatörleri arasında belirgin farklılık olmadığı düşünülmektedir.

2.7.4. Vasküler kalsifikasyon için potansiyel yeni tedavi modaliteleri

2.7.4.1. Pirofosfat (PPi)

PPi in vitro koşullarda kalsifikasyonun potent bir inhibitörüdür in vivo olarak da arteriyel media kalsifikasyonu inhibe etmektedir. Bu etkilerini direkt olarak hidroksiapatit kristal oluşumunu engelleyerek yapmaktadır (142). İntravenöz uygulamada yarı ömrünün kısa olması ve cilt nekrozuna yol açması gibi problemler vardır (143). Yakın dönemde yapılmış iki hayvan çalışmasında günlük intraperitoneal uygulanan PPi'nin, aorta kalsifikasyonunu önlediği gösterilmiştir (144,145).

2.7.4.2. K vitamini

MGP damar düz kas hücrelerinden sentezlenen, K vitamini bağımlı damar duvarında kalsiyum ve fosforun çökelerek kristal formasyonu oluşumunu inhibe eden bir maddedir. Ek olarak BMP-2 ve BMP-4'ü aktivasyonunu da baskılar (24,146). Dolayısıyla K vitamini eksikliği MGP aktivasyonunu inhibe ederek vasküler kalsifikasyon gelişimine ve mortalite artışına neden olmaktadır (147). Hemodiyaliz hastaları normal popülasyonla karşılaştırıldığında K vitamini eksikliğine sahiptir (148). KBY hastalarında, K vitamini eksikliği hastalık gereği yeşil sebze ve potasyum içeren gıdaların alınamamasına bağlı gelişmektedir. K vitamini eksikliğini ve dolayısıyla MGP aktivasyonunu arttırmak için diyaliz hastalarına K vitamini desteği gerekli olabileceği görüşü mevcuttur (149). Yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarına 6 hafta verilen K vitaminin inaktif MGP düzeylerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (150). K vitamini ve vasküler kalsifikasyon ilişkisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.7.4.3. Bisfosfonatlar

Bisfosfonatlar, gelecekte vasküler kalsifikasyon tedavisi için rol oynayabileceği deneysel modellerde gösterilmiştir. Tamura ve ark. (151) ratlarda etidronatın kalsitriol ile indüklenmiş aortik kalsifikasyonu geriletebildiğini göstermişlerdir. Düşük doz (2 mg/kg) etidronatın bu etki açısından etkin olmadığını fakat 5–10 mg/kg ile kalsifikasyonun inhibe edilebileceğini kanıtlamışlardır. Farklı bir çalışmada ise, sığır aortik düz kas hücrelerinde pamidronat ile kalsifikasyonda inhibisyon saptanmıştır (152). Hemodiyaliz hastalarında ise etidronatın koroner arter kalsifikasyonunda azalma hatta gerileme yaptığı bulunmuş fakat mekanizması tam açıklık kazanmamıştır (153). Bisfosfonatlar, kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek kalsiyum ve fosforun kemik dışına çıkışını ve dolayısıyla vasküler yapıda çöküşünü engellemek ya da damar düz kas hücrelerinde bulunan sodyum/fosfor kotransport aktivitesini etkilemek suretiyle vasküler kalsifikasyona karşı koruyucu yol oynayabilmektedirler (154).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Anakara Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı'na bağlı hemodiyaliz merkezinde takipte olan 300 hasta, aşağıda ifade edilen kriterlere göre değerlendirildi ve kriterlere uyan 80 hasta, yazılı onayları alındıktan sonra, çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12.05.2012 tarihli, KA12/83 sayılı etik kurul onayı alındı.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

- 1- Kronik böbrek yetmezliği tanısı olan hastanemize bağlı hemodiyaliz ünitesinde haftada 3 kere 4 saat süre ile en az 1 yıldır bikarbonatlı diyaliz tedavisi gören hastalar
- 2- Paratiroid hormon değeri 300-1000 pg/mL
- 3- Düzeltilmiş Ca seviyesinin 8,5-9,5 mg/dl
- 4- Fosfor seviyesinin $\leq 5,5$ mg/dl
- 5- CaxP değerinin < 55 olması
- 6- Albümin değerinin ≥ 3 g/dl olması

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri

- 1- $Kt/V < 1,4$ olmak
- 2- Kronik inflamatuvar hastalık varlığı
- 3- Malignansi ya da kronik karaciğer hastalığı varlığı
- 4- Takip süresince D vitamini reseptör aktivatörü değişimi gerektiren hastalar
- 5- Kalsimimetik tedavi alan ya da takip süresinde eklenen hastalar
- 5- Takip süresince hospitalizasyon ihtiyacı olan hastalar
- 6- Periferik arter hastalığı tanısı bulunan ya da bu tanı ile stent takılmış/operasyon geçirmiş olan hastalar
- 7- Parikalsitol ya da kalsitriol alerjisi olan hastalar
- 8- Kalsiyum ya da kemik metabolizmasını etkileyen ilaç (kalsitonin, bisfosfanat, glukokortikoid) kullanıyor olmak
- 9- Gebelik ya da emzirme döneminde olmak
- 10- Geçirilmiş paratiroidektomi öyküsü bulunmak
- 11- Eritropoetin cevapsız ya da ortalama hemoglobin değeri $< 10,5$ g/dL
- 12- Ciddi kardiyak aritmi
- 14- Kontrolsüz hipertansiyon
- 14- Varfarin kullanımı

3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalara Sırasıyla Uygulanan İşlemler

- 1- Hastaların kendilerinden ve dosyalarından yararlanılmak suretiyle yaşları, cinsiyetleri hemodiyaliz süreleri, kronik böbrek yetmezliği etiyojileri demografik bilgiler olarak kayıt edildi.
- 2- Hastaların tam bir fizik muayenesi yapıldı.
- 3- Hastaların çalışma başında Charlson Komorbidite İndeksi (155) hesaplandı.
- 4- Hastalardan aylık rutin olarak alınan fosfor, kalsiyum, albümin, sodyum, potasyum (diyaliz giriş ve çıkışı), alanin aminotransferaz ve tam kan sayımı (hemoglobün, nötrofil, lenfosit, trombosit, ortalama platelet volümü) oranı değerleri ile 3 ayda bir alınan paratiroid hormon, alkalin fosfataz, bikarbonat, C reaktif protein, transferrin saturasyonu, ferritin, bikarbonat ve ürik asit değerleri bir yıl boyunca kayıt edildi. Hastalardan bu değerler için her ayın başında ortalama 10 cc iki tüp kan alındı.
- 5- Hastaların bir yıl boyunca kullandıkları fosfor bağlayıcı (içerdiği elementer kalsiyum miktarı hesaplanarak kalsiyum asetat ve/veya sevalemer) ve D vitamini reseptör aktivatörü (parikalsitol ya da kalsitriol) aylık olarak kayıt edildi. Ayrıca hastaların antihipertansif ilaç ve yıllık eritropoetin dozları da kayıt edildi.
- 6- Hastaların son bir yıl içinde yapılmış olan ekokardiyografik bulguları (aort kökü, sol atrium çapı, sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapı, septum ve arka duvar kalınlığı, sağ atrium diyastolik çapı, sağ ventrikül çapı ve atım oranı) ve ekokardiyografik olarak saptanan kalsifik kapak ve sol ventrikül hipertrofisi varlığı kayıt edildi.
- 7- Tüm hastalardan birinci yılsonunda FGF-23, Klotho, NGAL, Fetuin-A, osteokalsin ve 25-hidroksi D vitamin düzey ölçümü için 10 cc iki tüp kan örneği alındı. Kan örnekleme yapılmadan önce hastaların aldıkları D vitamini aktivatör tedavilerine 2 hafta süre ile ara verildi.
- 8- Toplanan kan örnekleri yaklaşık iki ay süreyle -80 °C derecede saklandı.
- 9- Hastalara çalışma başında ve 1. yıl sonunda nabız dalga hızı ölçümü yapıldı.

3.2. Biyokimyasal ölçümler

Kan örnekleri hastaların hemodiyaliz seansının hemen öncesinde direkt olarak arteriyovenöz fistül üzerinden alınmıştır. Rutin biyokimyasal ve hematolojik çalışmalar (fosfor, kalsiyum, hemoglobün, albümin, sodyum, potasyum, tam kan sayımı, paratiroid hormon, alkalin

fosfataz, bikarbonat, CRP ve ürik asit) Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi biyokimya laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.2.1. Fibroblast Büyüme Faktörü -23 (FGF-23) Ölçümü

Serum örneklerinden FGF-23 düzeyleri; 96-well mikrotabakaları kullanılarak 'Uscn Life Science Inc.' (Wuhan, P.R China) üretici kullanma kılavuzu bilgileri dahilinde enzim-linked immunosorbent testi (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. —80 °C derecede santrifüj edilerek saklanan serum örnekleri oda ısısında bir gün bekletildi ve sırasıyla uygulanan işlemler ile çalışıldı. FGF-23 için referans aralık 15,6 - 1000 pg/mL olarak belirlenmiştir. Intra ve inter-assay değişkenlikleri <%10 ve <%12 idi.

3.2.2. Klotho Ölçümü

Serum örneklerinden Klotho düzeyleri; 96-well mikrotabakaları kullanılarak 'Uscn Life Science Inc.' (Wuhan, P.R.China) üretici kullanma kılavuzu bilgileri dahilinde enzim-linked immunosorbent testi (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. —80 °C derecede santrifüj edilerek saklanan serum örnekleri oda ısısında bir gün bekletildi ve sırasıyla uygulanan işlemler ile çalışıldı. Klotho için referans aralık 0,156 - 10 ng/mL olarak belirlenmiştir. Intra ve inter-assay değişkenlikleri <%10 ve <%12 idi.

3.2.3. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ölçümü

Serum örneklerinden NGAL düzeyleri; 96-well mikrotabakaları kullanılarak 'BioVendor Research and Diagnostic Products' (Brno, Czech Republic) üretici kullanma kılavuzu bilgileri dahilinde enzim-linked immunosorbent testi (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. —80 °C derecede santrifüj edilerek saklanan serum örnekleri oda ısısında bir gün bekletildi ve sırasıyla uygulanan işlemler ile çalışıldı. NGAL için referans aralık 0,3 - 10 ng/mL olarak belirlenmiştir. Intra ve inter-assay değişkenlikleri <%10 ve <%12 idi.

3.2.4. Fetuin-A ölçümü

Serum örneklerinden Fetuin-A düzeyleri; 96-well mikrotabakaları kullanılarak 'BioVendor Research and Diagnostic Products' (Brno, Czech Republic) üretici kullanma kılavuzu bilgileri dahilinde enzim-linked immunosorbent testi (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. —80 °C derecede santrifüj edilerek saklanan serum örnekleri oda ısısında bir gün bekletildi ve sırasıyla uygulanan işlemler ile çalışıldı. Fetuin-A için referans aralık 2-100 ng/mL olarak belirlenmiştir. Intra ve inter-assay değişkenlikleri %2,2-3,6 ve 3,1-6,3 idi.

3.2.5. Osteokalsin ölçümü

Serum örneklerinden osteokalsin düzeyleri; 96-well mikrotabakaları kullanılarak 'IMMULITE 2000 systems' (Brno, Czech Republic) üretici kullanma kılavuzu bilgileri dahilinde ELISA yöntemi ile ölçüldü. —80 °C derecede santrifüj edilerek saklanan serum örnekleri oda ısısında bir gün bekletildi ve sırasıyla uygulanan işlemler ile çalışıldı. Osteokalsin için referans aralık 2 - 22 ng/mL olarak belirlenmiştir. Intra ve inter-assay değişkenlikleri %2,5-4,8 ve <%10,4 idi.

3.2.6. 25- OH-D₃ vitamini ölçümü

Serum örneklerinden 25- OH-D₃ vitamin düzeyleri; HPLC (yüksek performans lipid kromatografi) yöntemi kullanılarak 'IMMUCHROM GmbH' (Heppenheim, Deutschland) üretici kullanma kılavuzu bilgilerine göre çalışıldı. -20 °C derecede santrifüj edilerek saklanan plazma örnekleri oda ısısında bir gün bekletildi ve sırasıyla uygulanan işlemler ile çalışıldı. 25- OH-D₃ vitamin için referans aralık yaz ayları için 20-120 µg/L, kış ayları için 10-60 µg/L olarak belirlenmiştir. Intra ve inter-assay değişkenlikleri %1,5-2,6 ve 3,6-4,0 idi.

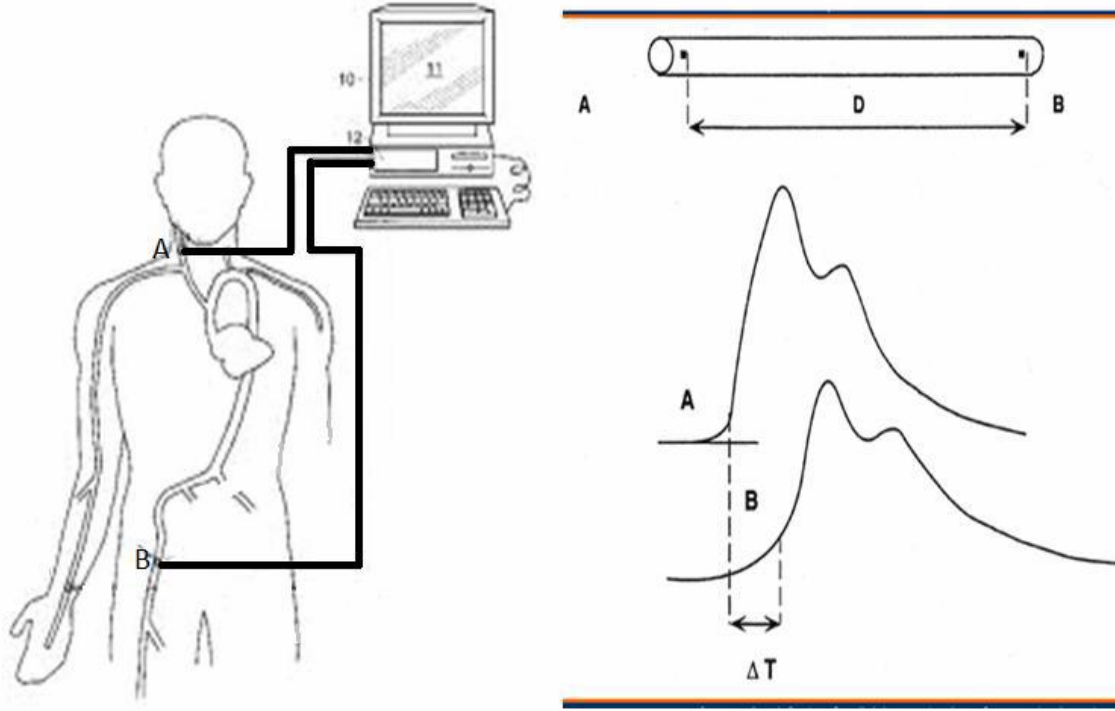
3.3. Nabız dalga hızı ölçümü

Nabız dalga hızı, SphygmoCor (AtCor Medical Instruments) markalı tonometri cihazı kullanılarak hesaplandı. Ventriküler kontraksiyon tarafından oluşturulan basınç nabızı aort boyunca bir dalga olarak seyreder. Nabız dalga hızını, arteriyel sistemin farklı iki noktasında lokalize kan basıncı eğrileri arasındaki gecikmeden hesaplamak mümkündür. Hastaların karotis ve femoral arter basınç dalga formları basınca duyarlı transduser yardımı ile boyun ve kasıkta ilgili yerlere konularak noninvaziv olarak ölçüldü. Bu iki basınç dalga eğrisi arasındaki gecikme ile karotis- femoral arter arasındaki yüzeyel mesafe kullanılarak nabız dalga hızı hesaplandı (156) (Şekil 3.1.).

Nabız Dalga Hızı (PWV) (m/sn) = D (m) / T (sn)

D: Karotis ile femoral arter arasındaki mesafe

T: Karotis ile femoral arter arasındaki gecikme zaman farkı



Şekil 3.1. Nabız dalgası hızı ölçümünün şematik gösterimi

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS for Windows 12,0 programı kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar ortalama± standart deviasyon ve yüzde olarak verildi. İki grup arası karşılaştırmalarda, nicel değişkenler için verilerin normal dağılım gösterdiği durumlarda Student t testi, parametrik olmayan durumlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için grup karşılaştırmaları çapraz tablo istatistikleri ile analiz edildi. Çapraz tablo istatistiklerinde Ki-Kare testi, gerekli koşulu sağlamayan 2x2 tablolar için Fisher testi kullanıldı. Nicel değişkenlerde ikiden çok bağımsız grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı ve alt grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U test ile yapıldı. Alfa anlamlılık seviyesine Bonferroni correction uygulanarak bu karşılaştırmalar için $p < 0,017$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Nicel değişkenler arasındaki ilişkiler spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya kronik böbrek yetmezliği tanısı ile haftada 3 kez merkezimizde hemodiyaliz programında olan 80 hasta alındı. Hastalar kullanmakta oldukları D vitamini tedavisine göre 2 gruba ayrıldı. Parikalsitol grubunda, yaş ortalaması $51,6 \pm 12,6$ yıl olan 14'ü (%35) kadın toplam 40 hasta ve kalsitriol grubunda yaş ortalaması $53,9 \pm 16,8$ yıl olan 16'sı (%40) kadın toplam 40 hasta mevcuttu. Her iki grubun yaş, cinsiyet, hemodiyaliz süresi, kronik böbrek yetmezliği etiyojisi ve Charlson komorbidite indeksi değerleri istatistiksel olarak benzerdi (tümü için $p > 0,05$). Hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

Ortalama \pm SD Medyan (IR)	Parikalsitol grubu (n:40)	Kalsitriol grubu (n:40)	P değeri
Yaş (yıl)	51,6 \pm 12,6	53,9 \pm 16,8	0,492
Cinsiyet (kadın, %)	14, (35)	16, (40)	0,644
Hemodiyaliz süresi (yıl)	11 (8)	6 (3,5)	0,626
KBY etiyojisi (n,%)			
DM	7, (17,5)	10, (25)	0,881
HT	9, (22,5)	11, (27,5)	
GN	4, (10)	3, (7,5)	
PKBH	4, (10)	2, (5)	
Diğer	10, (25)	8, (20)	
Bilinmiyor	6, (15)	6, (15)	
CKİ (puan)	5,2 \pm 2,4	4,9 \pm 2,9	0,648

CKİ: Charlson Komorbidite İndeksi; **DM:** Diyabetes mellitus; **GN:** Glomerülonefrit; **HT:** Hipertansiyon; **PKBH:** Polikistik Böbrek Hastalığı

Hastalar, bir yıl süre ile aldıkları D vitamini tedavisinde değişiklik yapılmadan takip edildi. Her iki grubun başlangıç paratiroid hormon(PTH), kalsiyum (Ca), fosfor (P), kalsiyum fosfor çarpımı (CaxP) ve alkale fosfataz (ALP) değerleri arasında fark yoktu (tümü için $p>0,05$). 1 yıl içinde her iki grubun kendi içindeki PTH seyrine bakıldığında, parikalsitol grubundaki PTH değişimi istatistiksel olarak anlamlı değil iken ($573,4 \pm 180,7$ pg/ml'den $598,5 \pm 191,3$ pg/ml'ye) ($p:0,461$) ; kalsitriol grubundaki değişim istatistiksel olarak anlamlı artmış olarak bulundu ($515,2 \pm 176,6$ pg/ml'den $681,9 \pm 371,4$ pg/ml'ye) ($p:0,002$). Her iki grubun bazal Ca, P ve CaxP değerleri benzer idi (tümü için $p>0,05$). Ca değerlerinin genellikle her iki grupta benzer olduğu fakat P ve CaxP değerinin parikalsitol grubunda her 3 aylık dilimde kalsitriol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük değerlerde olduğu bulundu (tümü için $p<0,05$) (Tablo 4.2, Şekil 4.1-4). Her iki grubun ALP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2). Parikalsitol grubundaki hastaların bir yıl içinde hiperfosfatemi ve CaxP değerinin 55 üstünde olma sıklığı kalsitriol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşüktü (sırası ile, $p<0,001$ ve $p<0,036$). Hiperkalsemi sıklığı açısından ise her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,511$) (Tablo 4.2).

Her iki grup arasında, hem bazal hem de yıllık ortalama hemoglobin, nötrofil/lenfosit oranı, ortalama platelet volümü, albumin, C reaktif protein, alanin aminotransferaz, transferrin saturasyonu, ferritin, bikarbonat, diyaliz giriş ve çıkış potasyum, sodyum ve ürik asit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tümü için $p<0,05$) (Tablo 4.3).

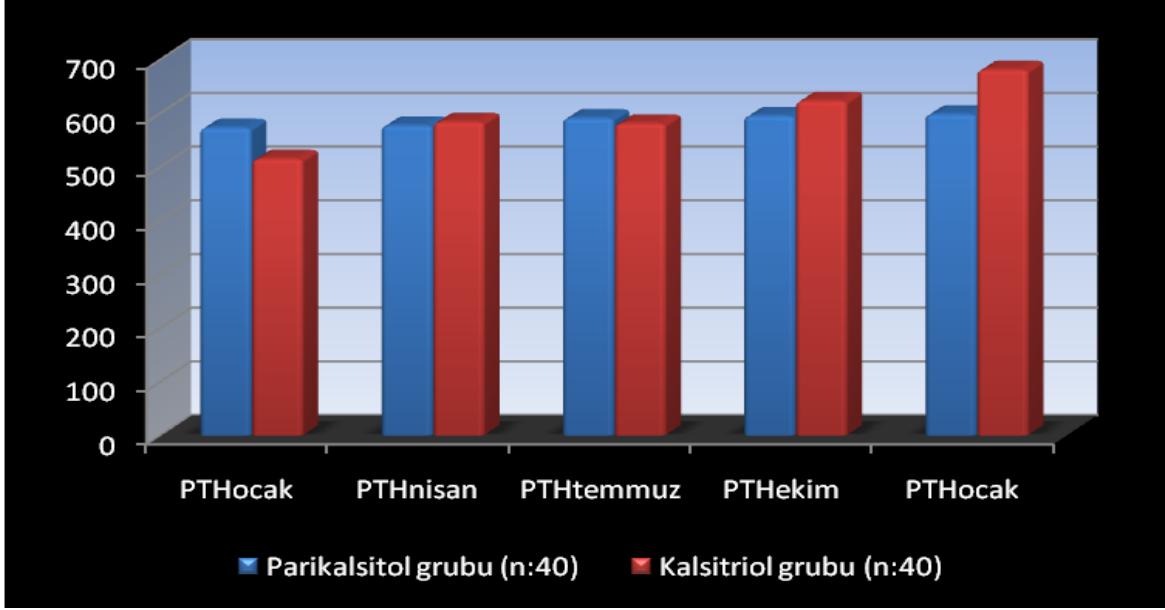
Hastaların yıllık kullandıkları elementer kalsiyum yükü incelendiğinde, parikalsitol grubundaki hastaların kalsitriol grubundaki hastalara göre bir yıl boyunca daha düşük elementer kalsiyum aldıkları gözlemlense de sadece 4-6. aylarda kullanılan doz kalsitriol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak bulundu ($p<0,022$). Her iki grubun aldıkları sevalemer dozları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Hastaların aldıkları vitamin D reseptör aktivatör dozları 1 yıl boyunca parikalsitol grubunda kalsitriol grubuna göre istatistiksel anlamlı fazla idi ($p<0,05$). Parikalsitol grubunda ilk üç ay için D vitamini/PTH indeks değeri kalsitriol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken ($p< 0,029$); takip eden dokuz ayda aynı değer için her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tümü için için, $p>0,05$). Herhangi bir nedene bağlı D vitamini tedavisini kesme sıklığı parikalsitol grubunda kalsitriol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı azdı ($p<0,001$) (Tablo 4.4).

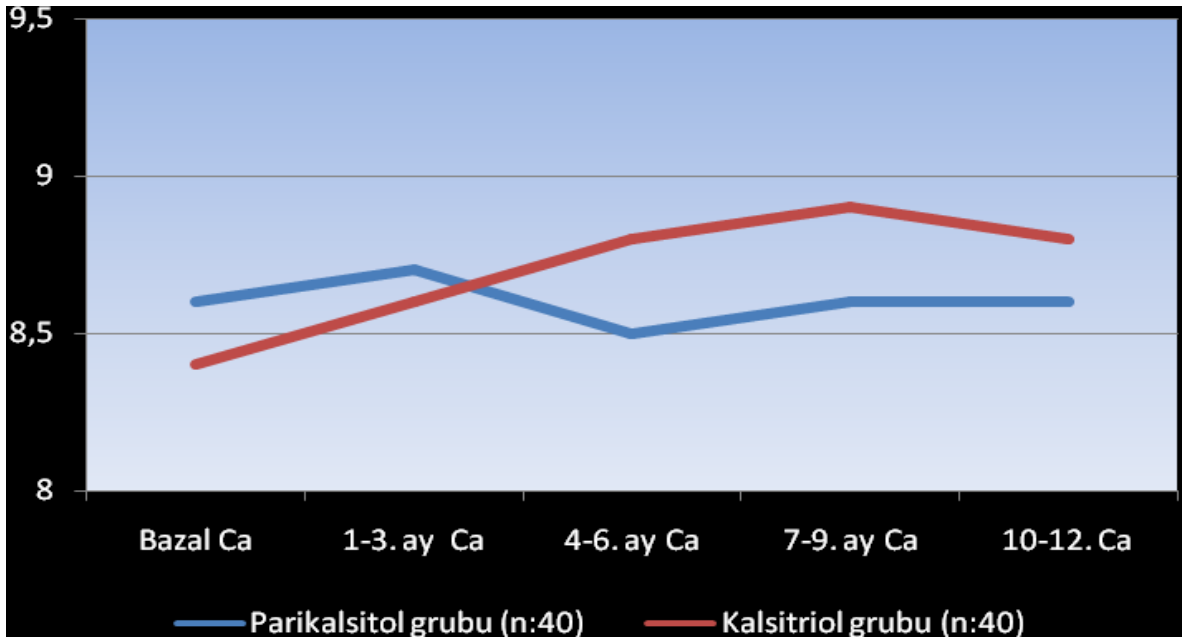
Tablo 4.2. Her iki grubun bir yıllık paratiroid hormon, kalsiyum, fosfor, kalsiyum-fosfor çarpımı ve alkalen fosfataz değerleri

Ortalama ± SD Medyan (IR)	Parikalsitol grubu (n:40)	Kalsitriol grubu (n:40)	p değeri
Bazal PTH (pg/mL)	573,4 ± 180,7	515,2 ± 176,6	0,148
PTH 4.ay (pg/mL)	577,5 ± 247,1	484,3 ± 290,3	0,126
PTH 7.ay (pg/mL)	591,7 ± 240,7	581,4 ± 293,4	0,863
PTH 10. ay(pg/mL)	595,1 ± 247,0	632,5 ± 293,1	0,640
PTH 13. ay (pg/mL)	598,5 ± 191,3	681,9 ± 371,4	0,210
PTH % değişim	+ % 10,3	+ % 35,0	0,085
Bazal Ca (mg/dL)	8,6 ± 0,7	8,4 ± 0,7	0,261
Bazal P (mg/dL)	5,1 ± 0,9	5,4 ± 1,2	0,163
Bazal CaxP	44,3 ± 8,3	46,1 ± 10,2	0,383
Ca 1-3. ay (mg/dL)	8,7 ± 0,6	8,6 ± 0,6	0,248
P 1-3. ay (mg/dL)	5,1 ± 0,8	5,9 ± 0,9	0,001
CaxP 1-3. ay	44,8 ± 8,3	50,6 ± 8,4	0,003
Ca 4-6.ay (mg/dL)	8,5 ± 0,7	8,8 ± 0,5	0,039
P 4-6.ay (mg/dL)	5,4 ± 1,1	5,9 ± 1,1	0,068
CaxP 4-6.ay	46,6 ± 10,2	52,3 ± 10,4	0,016
Ca 7-9.ay (mg/dL)	8,6 ± 0,7	8,9 ± 0,4	0,052
P 7-9.ay (mg/dL)	5,4 ± 1,1	6,0 ± 1,1	0,004
CaxP 7-9.ay	46,8 ± 10,9	54,6 ± 10,9	0,002
Ca 9-12. ay (mg/dL)	8,6 ± 0,6	8,8 ± 0,5	0,145
P 9-12. ay (mg/dL)	5,3 ± 0,9	5,9 ± 1,1	0,010
CaxP 9-12. ay	46,6 ± 9,5	53,2 ± 11,1	0,006
Bazal ALP (U/L)	82 (46,5)	97,5 (85,7)	0,288
ALP nisan (U/L)	98 (48,7)	99,5 (88,5)	0,570
ALP temmuz (U/L)	92 (64)	101,5 (76,7)	0,189
ALP ekim (U/L)	132,5 (87,2)	143,5 (143,5)	0,465
Hiperkalsemi sıklık (ay)	0,5 (3,75)	0 (2)	0,511
Hiperfosfatemi sıklık (ay)	4,4 ± 3,4	7,3 ± 3,8	0,001
CaxP > 55 olma sıklığı (ay)	2 (4,75)	4 (6)	0,036

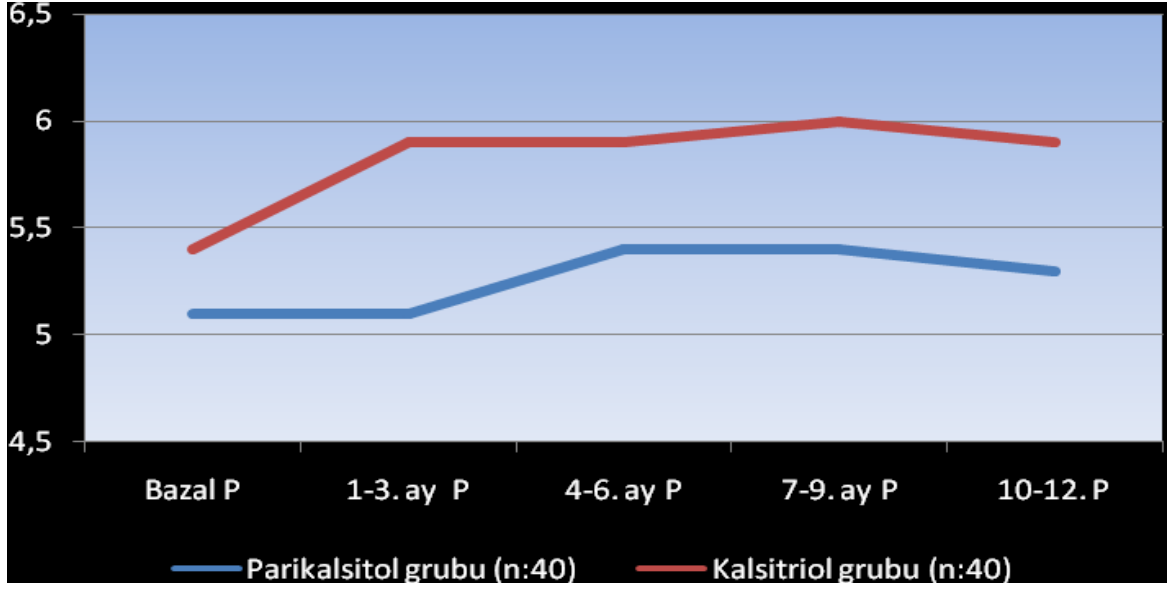
ALP: Alkaleen fosfataz; **Ca:**Kalsiyum; **P:**Fosfor; **PTH:**Paratiroid hormon



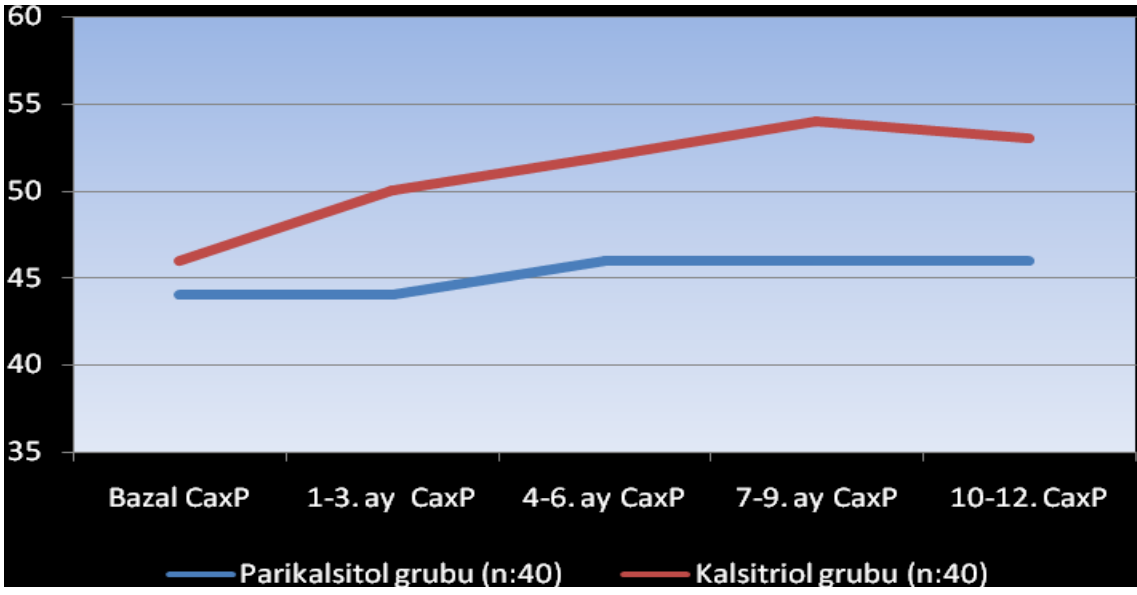
Şekil 4.1.:Her iki grubun 12 aylık paratiroid hormon değerleri



Şekil 4.2.:Her iki grubun 12 aylık kalsiyum değerleri



Şekil 4.3.:Her iki grubun 12 aylık fosfor değerleri



Şekil 4.4.:Her iki grubun 12 aylık kalsiyum fosfor çarpımı değerleri

Tablo 4.3. Her iki grubun bazal ve yıllık ortalamayı gösterir laboratuvar bulguları

Ortalama ± SD Median (IR)	Parikalsitol grubu (n:40)	Kalsitriol grubu (n:40)	p değeri
Bazal hemoglobin (g/dL)	11,1 ± 1,2	10,8 ± 1,3	0,250
Ortalama hemoglobin (g/dL)	11,1 ± 0,9	10,7 ± 1,2	0,091
Bazal nötrofil/lenfosit oranı	2,7 ± 1,1	3,1 ± 1,6	0,181
Ortalama nötrofil/lenfosit oranı	2,6 ± 1,0	2,9 ± 1,3	0,369
Bazal MPV (fL)	10,3 ± 1,8	9,9 ± 1,5	0,248
Ortalama MPV (fL)	10,1 ± 1,3	9,7 ± 1,4	0,148
Bazal albumin (g/dL)	3,6 ± 0,3	3,6 ± 0,2	0,479
Ortalama albumin (g/dL)	3,8 ± 0,3	3,8 ± 0,2	0,915
Bazal CRP (mg/L)	6,9 (10,6)	6,4 (14,9)	0,583
Ortalama CRP (mg/L)	6,8 (10)	7,6 (11)	0,676
Bazal ALT (U/L)	13,9 ± 6,7	13,4 ± 6,9	0,782
Ortalama ALT (U/L)	13,8 ± 6,9	12,6 ± 4,4	0,337
Bazal TSAT (%)	28,6 (33,1)	33,5 (36,5)	0,665
Ortalama TSAT (%)	37,7 (27,5)	39,1 (25)	0,665
Bazal ferritin (ng/mL)	465,1 ± 423,0	575,0 ± 408,8	0,241
Ortalama ferritin (ng/mL)	556,8 ± 434,8	621,8 ± 405,1	0,491
Bazal bikarbonat (mmol/L)	19,4 ± 2,9	18,6 ± 3,3	0,250
Ortalama bikarbonat(mmol/L)	17,3 ± 2,0	17,2 ± 2,3	0,797
Bazal giriş K (mmol/L)	4,9 ± 0,5	5,0 ± 0,7	0,344
Ortalama giriş K (mmol/L)	5,1 ± 0,4	5,1 ± 0,5	0,525
Bazal çıkış K (mmol/L)	3,3 ± 0,6	3,3 ± 0,5	0,568
Ortalama çıkış K (mmol/L)	3,3 ± 0,2	3,3 ± 0,3	0,825
Bazal Na (mmol/L)	138,5 ± 3,1	139,3 ± 3,5	0,301
Ortalama Na (mmol/L)	136,7 ± 2,6	137,9 ± 2,2	0,054
Bazal ürik asit (mg/dL)	6,6 ± 0,9	6,7 ± 1,2	0,879
Ortalama ürik asit (mg/dL)	6,8 ± 0,8	6,7 ± 0,9	0,626

ALT:alanin aminotransferaz; **CRP:**C reaktif protein; **K:**potasyum; **MPV:**ortalama platelet volümü; **Na:**sodyum; **TSAT:** transferrin saturasyonu

Tablo 4.4. Her iki grubun yıllık kullandıkları fosfor bağlayıcı, D vitamini reseptör aktivatörü dozları ile D vitamini/PTH indeksi ve D vitamini atlama süreleri

Ortalama ± SD Median (IR)	Parikalsitol grubu (n:40)	Kalsitriol grubu (n:40)	P değeri
1-3. ay elementer Ca dozu (gr)	1,75 (6,85)	5,25 (8,75)	0,120
4-6. ay elementer Ca dozu (gr)	2,33 (8,17)	6,12 (10,1)	0,022
7-9. ay elementer Ca dozu (gr)	5,04 ± 5,2	7,16 ± 5,3	0,079
10-12. ay elementer Ca dozu (gr)	4,6 (8,75)	7,8 (10,5)	0,058
1-3.ay sevalemer dozu (gr)	8,4 (25,2)	11,2 (23,8)	0,956
4-6. ay sevalemer dozu (gr)	14 (28)	5,6 (22,4)	0,383
7-9. ay sevalemer dozu (gr)	22,4 (33,6)	22,4 (33,6)	0,933
10-12. ay sevalemer dozu (gr)	22,4 (33,6)	30,8 (33,6)	0,353
1-3.ay eşdeğer D vitamini dozu(µcg/hafta)	5 (2,5)	2 (3,3)	0,001
4-6.ay eşdeğer D vitamini dozu(µcg/hafta)	5 (4,5)	2 (3,3)	0,003
7-9. ay eşdeğer D vitamini dozu(µcg/hafta)	5 (3,2)	2 (2,6)	0,024
10-12.ay eşdeğer D vitamini dozu (µcg/hafta)	4,1 (2,8)	2 (2,5)	0,010
D vitamini/PTH indeks 1-3.ay	10,4 ± 4,3	7,4 ± 7,3	0,029
D vitamini/PTH indeks 4-6.ay	9,2 ± 5,6	7,6 ± 8,7	0,339
D vitamini/PTH indeks 7-9.ay	8,1 ± 4,7	6,5 ± 6,4	0,196
D vitamini/PTH indeks 10-12.ay	7,6 ± 4,9	5,4 ± 5,7	0,074
D vitamini atlama sıklığı (ay)	0 (3)	3,5 (3,75)	0,001

Ca: Kalsiyum; **PTH:** Paratiriod hormon

Hastaların çalışma başında yapılan ekokardiyografik parametrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Ekokardiyografik bulgulara göre kalsifik kapak ve sol ventrikül konsantrik hipertrofi varlığı her iki grupta benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 4.5). Hastaların 12 aylık hemodiyaliz seansı sırasında ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları ile anjiyotensin konverting enzim inhibitörü ve/veya anjiyotensin II reseptör antagonisti kullanım oranları her iki grup arasında istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Her iki grubun ekokardiyografik parametreleri, yıllık ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı, antihipertansif kullanım oranları ve nabız dalga hızı ölçümleri

Ortalama \pm SD Median (IR)	Parikalsitol grubu (n:40)	Kalsitriol grubu (n:40)	p değeri
Aort kökü (cm)	2,8 \pm 0,4	2,8 \pm 0,3	0,343
Sol atrium çapı (cm)	3,7 \pm 0,5	3,7 \pm 0,8	0,846
Sol ventrikül sistol (cm)	3,0 \pm 0,6	3,1 \pm 0,6	0,397
Sol ventrikül diyastol (cm)	4,5 \pm 0,6	4,6 \pm 0,6	0,592
Septum bazali (diyastol) (cm)	1,27 \pm 0,19	1,29 \pm 0,12	0,497
Arka duvar (diyastol) (cm)	1,2 (0,2)	1,2 (0,1)	0,269
Sağ atrium (cm)	3,5 \pm 0,5	3,5 \pm 0,5	0,877
Sağ ventrikül (cm)	3,1 \pm 0,4	3,2 \pm 0,5	0,528
Atım oranı (%)	65 (10,7)	59,5 (17)	0,387
Kalsifik kapak varlığı (n,%)	15, %37,5	14, %35	0,816
SVKH varlığı (n,%)	32, %80	33, %82,5	0,775
Ortalama SKB (mmHg)	120 (35)	130 (10)	0,172
Ortalama DKB (mmHg)	80 (20)	80 (10)	0,185
ACEİ/ARB Kullanımı (n,%)	11, (27,5)	17, (42,5)	0,160

ACEİ/ARB: Anjiotensin konverting enzim inhibitörü ve/veya anjiotensin II reseptör antagonisti; **DKB:** Diyastolik kan basıncı; **SVKH:** Sol ventrikül konsantrik hipertrofisi; **SKB:** Sistolik kan basıncı

Hastaların 12 ay sonunda vasküler kalsifikasyondan koruyucu ve vasküler kalsifikasyonu hızlandırıcı belirteçlerine bakıldı. Parikalsitol grubunda fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) ve osteokalsin düzeyi bir yılın sonunda kalsitriol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunurken (sırasıyla $p < 0,036$ ve $p < 0,016$); Klotho, Fetuin-A ve 25-OH-D vitamin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p < 0,044$, $p < 0,019$ ve $p < 0,044$). Serum nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) düzeyleri her iki grup arasında benzerdi ($p > 0,651$) (Tablo 4.6). FGF-23 düzeyi ortalama P ($r: +.275$; $p: 0,014$) ve ortalama CaxP ($r: +.278$; $p: 0,013$) pozitif korele bulundu. Osteokalsin ile ortalama ALP ($r: +.387$; $p: 0,001$), ortalama kalsiyum ($r: +.361$; $p: 0,001$) ve ortalama CaxP ($r: +.250$; $p: 0,026$) arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Ayrıca, 25-OH-D vitamini ile yıllık alınan ortalama D vitamini dozu arasında ($r: +.252$; $p: 0,024$) pozitif bir korelasyon mevcuttu.

Tablo 4.6. Her iki grubun vasküler kalsifikasyondan koruyucu ve vasküler kalsifikasyonu hızlandırıcı belirteç düzeyleri

Ortalama ± SD Median (IR)	Parikalsitol grubu (n:40)	Kalsitriol grubu (n:40)	p değeri
FGF-23 (pg/mL)	18,7 (24,1)	36,4 (59,1)	0,036
KLOTHO (ng/mL)	0,88 (1,78)	0,33 (1)	0,044
OSTEOKALSİN (ng/mL)	4,65 (7,01)	9,43 (8,6)	0,016
FETUİN-A (ng/mL)	40,2 ± 7,0	35,8 ± 9,2	0,019
25-OH-D VİTAMİN (µg/L)	25 (9)	21 (6,75)	0,044
NGAL (ng/mL)	6,6 ± 0,9	6,4 ± 1,7	0,651

FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23; **NGAL:** Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin

Çalışma başında yapılan nabız dalga hızı her iki grup arasında istatistiksel olarak benzer iken ($p>0,399$); bir yılın sonunda yapılan NDH değerinin, parikalsitol grubunda kalsitriol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı bulundu ($p<0,002$) (Tablo 4.7). Bağımlı değişken olarak nabız dalga hızı değişimi alındığında yapılan çoklu regresyon analizinde en güçlü belirleyici FGF-23 düzeyi olarak bulundu ($p<0,004$).

Tablo 4.7. Her iki grubun bazal (NDH1) ve çalışma sonundaki (NDH2) nabız dalga hızı ve nabız dalga hızının bir yıllık değişimi

Ortalama ± SD Median (IR)	Parikalsitol grubu (n:40)	Kalsitriol grubu (n:40)	p değeri
NDH1 (m/sn)	7,67 ± 3,01	8,21 ± 2,64	0,399
NDH2 (m/sn)	7,07 ± 2,02	8,97 ± 3,26	0,002
NDH değişim (%)	- 1,56 ± 39,6	+ 18,6 ± 59,4	0,135

NDH: Nabız dalga hızı

Hastalar çalışma başında ve sonundaki NDH değerlerine göre iki gruba ayrılarak analiz edildiğinde, bazal NDH ölçümleri 7 m/sn altında olan 45 hasta ile bir yıl sonunda NDH değeri 7 m/sn üzerinde olan 35 hastanın demografik ve bazal laboratuvar değerlerinin istatistiksel olarak benzer olduğu bulundu (tümü için $p>0,05$) (Tablo 4.8).

Birinci yılsonunda ölçülen NDH'ya göre hastalar benzer şekilde NDH<7 m/sn olan 36 hasta ve NDH>7 m/sn olan 44 hasta olarak incelendi. Her iki grup arasında ortalama yıllık laboratuvar değerleri istatistiksel açıdan benzerdi (tümü için p>0,05). Yıl sonunda NDH 7 m/sn'den az olan hastaların % 63,9'u parikalsitol kullanan hastalardan oluşmaktaydı ve bu oran kalsitriol kullanan hasta oranına (% 36,1) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0,05) (Tablo 4.9).

Tablo 4.8. Hastaların bazal NDH (NDH1) değerlerine göre gruplandırılması ve bazal laboratuvar değerleri

Ortalama ± SD Medyan (IR)	NDH1<7 (n:45)	NDH1>7 (n:35)	P değeri
Bazal PTH (pg/mL)	558,6 ± 148,4	494,4 ± 168,3	0,074
Bazal Ca (mg/dL)	8,6 ± 0,6	8,5 ± 0,4	0,138
Bazal P (mg/dL)	5,2 ± 0,9	5,4 ± 1,2	0,563
Bazal CaxP	45,9 ± 8,9	44,3 ± 9,8	0,442
Bazal ALP (U/L)	96 (52,2)	75 (47)	0,065
Bazal hemoglobin (g/dL)7	11,0 ± 1,4	10,9 ± 1,3	0,757
Bazal albumin (g/dL)	3,6 ± 0,3	3,6 ± 0,3	0,593
Bazal CRP (mg/L)	6,3 (14,4)	7,3 (11,5)	0,930

ALP: Alkalin fosfataz; **Ca:**Kalsiyum; **CRP:**C reaktif protein; **P:**Fosfor; **PTH:**Paratiroid hormon

Tablo 4.9. Hastaların çalışma sonu NDH değerlerine (NDH2) göre ortalama laboratuvar değerleri, kullanılan D vitamini dağılımları ve vasküler kalsifikasyondan koruyucu ve vasküler kalsifikasyonu hızlandırıcı belirteç düzeyleri

Ortalama ± SD Medyan (IR)	NDH 2<7 m/sn (n:36)	NDH 2>7 m/sn (n:44)	P değeri
Ortalama PTH (pg/mL)	592,6 ± 224,8	573,7 ± 189,1	0,685
Ortalama Ca (mg/dL)	8,8 ± 0,4	8,7 ± 0,4	0,188
Ortalama P (mg/dL)	5,6 ± 0,8	5,6 ± 0,9	0,934
Ortalama CaxP (mg ² /dL ²)	49,8 ± 8,4	49,2 ± 9,2	0,754
Ortalama ALP (U/L)	111,1 (89,7)	95,7 (88,8)	0,095
Ortalama hemoglobin (g/dL)	10,9 ± 1,1	10,9 ± 1,1	0,697
Ortalama albumin (g/dL)	3,8 ± 0,26	3,7 ± 0,25	0,468
Ortalama CRP (mg/L)	9,78 (14,1)	6,42 (9,15)	0,376
Parikalsitol kullanan hasta oranı	23 (63,9)	17 (38,6)	0,025
Kalsitriol kullanan hasta oranı n, (%)	13 (36,1)	27 (61,4)	
FGF-23 (pg/mL)	23,8 (40,8)	29,2 (60)	0,816
KLOTHO (ng/mL)	1,11 (2,44)	0,38 (1,06)	0,044
OSTEOKALSİN (ng/mL)	8,7 (14,1)	6,3 (7,7)	0,373
FRTUİN-A (ng/mL)	38,9 ± 7,9	37,3 ± 8,8	0,392
25-OH-Vitamin D ₃ (µg/L)	24 (11,7)	22,5 (6,7)	0,405
NGAL (ng/mL)	6,76 ± 1,25	6,3 ± 1,44	0,121

ALP: Alkale fosfataz; **Ca:**Kalsiyum; **CRP:**C reaktif protein; **FGF-23:** Fibroblast büyüme faktörü-23; **NGAL:** Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin **P:**Fosfor; **PTH:**Paratiroid hormon;

5. TARTIŞMA

Hemodiyaliz hastalarında mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır ve tüm nedenli ölümlerin yaklaşık %50'sinden sorumludur. Genç hemodiyaliz hastalarında daha yüksek olmakla birlikte, genel popülasyonla karşılaştırıldığında bu hasta grubunda mortalite oranı 3-30 kat artmıştır (1,157). Hemodiyaliz hastalarında bu oranda artmış mortalite oranlarının bulunması, kardiyovasküler hastalık nedenlerinin belirlenmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Kardiyovasküler mortalitenin, hem genel popülasyonda hem de hemodiyaliz hastalarında en önemli nedeni damarlarda meydana gelen vasküler kalsifikasyondur. Vasküler kalsifikasyonun iki tipi vardır. İntimal kalsifikasyon ateroskleroza neden olurken; medial kalsifikasyon artmış vasküler sertliğe ve vasküler kompliance azalmaya neden olur (158). Vasküler kalsifikasyon için tanımlanmış "geleneksel" risk faktörleri arasında hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, yaş, genetik ve sigara kullanımı vardır. Ancak hemodiyaliz hastalarında bu geleneksel risk faktörlerinin dışında üremi ilişkili faktörlerin de vasküler kalsifikasyon gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu geleneksel olmayan risk faktörleri inflamasyon, oksidatif stres, ileri glikasyon son ürünleri, bozulmuş mineral metabolizması ve fibroblast büyüme faktörü-23 yer almaktadır (159).

Hemodiyaliz hastalarında kronik böbrek yetmezliği sonucu oluşan sekonder hiperparatiroidi, vasküler kalsifikasyon gelişiminde geleneksel olmayan bir risk faktörü olarak kabul görmektedir ve hem diyaliz öncesi hastalar hem de diyaliz hastaları için artmış mortalite ile ilişkilidir (61,160). Paratiroid hormonun kendisinin vasküler kalsifikasyona yol açtığını ortaya koyan bir kanıt henüz literatürde yoktur. Serum PTH seviyeleri yapılan çalışmalarda vasküler kalsifikasyon ile ilişkili bulunamamıştır (57,61,161). Ayrıca hayvan çalışmalarında PTH'nın damar düz kas hücrelerinde ve aortada vasküler kalsifikasyonu indüklediğine dair sonuca ulaşamamıştır (162,163). Bir hayvan çalışmasında paratiroidektomize ratlara verilen eksojen PTH'nın vasküler kalsifikasyona neden olabildiği fakat bu durumun da PTH'nın kendisinden ziyade neden olduğu hiperkalsemiye bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (164). Çalışmamızda bazal PTH değerleri benzer olan her iki grubun birinci yılsonu değerleri karşılaştırıldığında, her ne kadar istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da parikalsitol kolunda PTH değerlerinin % 10,3 arttığı; kalsitriol kolunda ise bu artışın %35 olduğu bulundu. Bu noktada kullanılan parikalsitol tedavisinin PTH kontrolünü daha etkin sağlayabildiği görüşündeyiz.

Fosfor, vasküler kalsifikasyon patogeneğinde kilit bir role sahiptir ve hemodiyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyon prevalansı ve progresyonu ile ilişkilidir (61). Genel popülasyonda da fosfor seviyesi normalin üst sınırında olan hastaların artmış kardiyovasküler ve tüm nedenli mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (165). Fosforun, in vitro koşullarda damar düz kas hücrelerinde doz bağımlı olarak vasküler kalsifikasyonu arttırdığı gösterilmiştir (32). Çalışmalar fosforun hücre içine girişinin sodyum bağımlı fosfor (NaPi) ko-transporter ile olduğunu ve bu transporterın inhibitör maddesi olan fosfonoforik asit verilmesinin hem fosforun hücre içine alımını engellediği hem de damar düz kas hücresinin osteokondrogenik farklılaşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (32,166). Biz de çalışmamızda, bazal fosfor değerleri benzer olan her iki gruptan, parikalsitol grubundaki hastaların bir yıl boyunca fosfor kontrolünün kalsitriol grubundaki hastalara göre anlamlı olarak daha iyi sağlandığını gözlemledik ($p<0,05$).

Benzer şekilde, hemodiyaliz hastalarında yüksek serum kalsiyum seviyeleri ve vasküler kalsifikasyon gelişimi arasında da sıkı bir ilişki vardır (167). Özellikle kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı kullanımının pozitif bir kalsiyum dengesine neden olarak vasküler kalsifikasyona neden olduğu gösterilmiştir (168). In vitro olarak ise kalsiyum tek başına vasküler kalsifikasyona yol açabilmektedir (60). Çalışmamızda, bazal serum kalsiyum değerleri benzer olan her iki grubun takibinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kalsitriol grubunda hiperkalsemiye eğilimin daha sık olduğu gözlemlendi. Ayrıca, hiperkalsemi sıklığının istatistiksel olarak parikalsitol grubunda daha az olduğunu saptadık.

Kalsiyum fosfor dengesinde diğer bir nokta ise, damar düz kas hücrelerinde meydana gelen vasküler kalsifikasyonda, bir diğer mekanizma da kalsiyum ve fosforun sinerjistik etkileridir ve CaxP ürünü olarak adlandırılır (169). Bir aorta kültürü modelinde damar düz kas hücre kalsifikasyonunda artan dozlarda verilen kalsiyum ve fosforun sinerjistik etki göstererek kalsifikasyona yol açtığı ama kalsiyumun fosfora göre daha potent bir uyarıcı olduğu gösterilmiştir (142,170). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde parikalsitol grubunda CaxP değerinin kalsitriol grubuna göre takip süresince istatistiksel olarak anlamlı biçimde kontrol altında tutulabildiği gözlemlendi ($p<0,005$).

Hemodiyaliz hastalarında, bozulmuş mineral metabolizmasının farklı mekanizmalar ile vasküler kalsifikasyona yol açtığı açıktır. Dolayısıyla genel yaklaşımın sekonder hiperparatiroidi tedavisinin PTH baskılanmasından daha ön planda, hiperkalsemi ve hiperfosfatemi sıklığının azaltılması ve hedef değerler içinde tutulması olduğunu düşünmekteyiz. Tüm bu bulgular ışığında parikalsitol tedavisinin daha az sıklıkta hiperfosfatemi ve hiperkalsemiye neden olduğu, dolayısı ile tedavi sürdürülebilirliği açısından kalsitriol tedavisine göre daha üstün olduğu düşünülebilir.

Yapılan son çalışmalarda vasküler kalsifikasyonun, kemik yapılanmasına benzeyen, promotör ve inhibitör faktörlerin devrede olduğu aktif bir süreç olduğu gösterilmiştir (171). Temel olay, vasküler düz kas hücrelerinin, kondrosit ya da osteoblast benzeri hücrelere dönüşümüdür. Bu süreçte, üremi, hiperfosfatemi, hiperglisemi gibi metabolik faktörler rol oynamaktadır. Hemodiyaliz hastalarında ise bu süreç, anormal kemik yapılanması ve beraberinde meydana gelen hiperkalsemik ve hiperfosfatematik ortamda akselere olmaktadır. Ek olarak, kalsifikasyon inhibitörlerinin rölatif eksiklik ya da yokluğu kalsifikasyon sürecini hızlandırmaktadır (160). Biz bu çalışmada, vasküler kalsifikasyonun inhibitörlerinden Klotho ve fetuin-A serum düzeyleri ile kalsifikasyon hızlandırıcılarından olan FGF-23 ve osteokalsin serum düzeylerini iki farklı D vitamini reseptör aktivatörü kullanan hasta grubunda inceledik.

Günümüzde, üzerinde en çok çalışılan ve sekonder hiperparatiroidi patofizyolojisinde önemli rol oynayan iki belirteç FGF-23 ve Klotho'dur. Çalışmalar hemodiyaliz hastalarında, FGF-23 yüksekliği için esas olan noktanın sekonder hiperparatiroidizm varlığı olduğu görüşündedir. Paratiroid hormonun, in vivo ve in vitro ortamlarda FGF-23 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (172). Ayrıca kalsiyumun kendisi de direkt olarak FGF-23 mRNA'sını ve dolayısıyla serum düzeyini, serum fosfor ve D vitamininden bağımsız şekilde arttırmaktadır (173). Orlando M ve ark. (174) yapmış oldukları çalışmada, hemodiyaliz hastalarında artmış FGF-23 düzeylerini mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olarak bulmuşlardır. Klotho ise FGF-23 kofaktörü olarak bilinen protein olmasının ötesinde, hemodiyaliz hastalarında Klotho ekspresyonunda ciddi bir azalma mevcuttur (175). Klotho eksikliği, hemodiyaliz hastalarında bozulmuş olan mineral metabolizmasını ağırlaştırabilmekte ve böbrek dışı komplikasyonları arttırabilmektedir (176). Hayvan çalışmalarında Klotho eksikliğin sekonder hiperparatiroidi, kardiyak hipertrofi ve vasküler kalsifikasyon ve mortalite üzerine ciddi etkilere sahip komplikasyonlara yol açtığı gösterilmiştir (177,178). Sonuç olarak, bir yandan artan FGF-23 düzeyleri diğer yandan azalan Klotho ciddi klinik sonuçlar doğurmaktadır. Çalışmamızda,

parikalsitol kullanan hasta grubunda literatürü destekler şekilde FGF-23 düzeyinin kalsitriol grubuna göre anlamlı düşük ve Klotho düzeyinin ise anlamlı yüksek olduğu bulundu ($p<0,036$ ve $p<0,044$). Ayrıca, FGF-23 düzeyi ortalama P ve ortalama CaxP ile pozitif korele olduğu bulundu.

Osteokalsin ise, yüksek kemik döngüsünün bir belirteçidir ve dolayısıyla hem kemik minerilizasyonunda hem de vasküler kalsifikasyonda kilit bir role sahip olduğu düşünülmektedir (120). İnsan çalışmalarında serum osteokalsin düzeyleri, kalsifiye aterosklerotik plak ve kalsifiye kalp kapağı olan hastalarda, kalsifik formasyon olmayan hasatlara göre daha yüksek bulunmuştur (120). Biz de çalışmamızda bir kalsifikasyon hızlandırıcısı olan osteokalsinin serum düzeylerini parikalsitol grubunda kalsitriol grubuna göre anlamlı düşük bulduk ($p<0,016$). Ayrıca osteokalsin, ortalama alkale fosfataz, kalsiyum ve kalsiyum fosfor çarpımı ile ilişkili bulundu.

Hemodiyaliz hastalarında, düşük fetuin-A düzeyleri artmış vasküler kalsifikasyon, kalsifik üremik arteriolopati ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur (179,180). Fetuin-A düşüklüğü, uzun süreli üremik toksin maruziyetine ya da mikroinflamatuvar duruma bağlanmakta ve dolayısıyla hemodiyaliz hastalarının zaman içinde fetuin-A eksikliği geliştirdiği düşünülmektedir (181). Düşük fetuin-A düzeyinin vasküler kalsifikasyon ve kardiyovasküler mortalite üzerine etkisini ortaya koyan literatürde yapılmış çalışmaların çoğu hemodiyaliz hastalarında yapılmıştır (180). Ayrıca fetuin-A'nın vasküler kalsifikasyona karşı koruyucu bir molekül olduğu bilinmektedir (182). Mehrotra ve ark.(183), özellikle diyabetik hemodiyaliz hastalarında düşük fetuin-A düzeyi ve vasküler kalsifikasyon arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Sonuç olarak serum fetuin-A düşüklüğü, vasküler kalsifikasyon sürecine ve kardiyovasküler hastalık üzerine çeşitli yollar üzerinden katkıda bulunmaktadır. Fosfor bağlayıcı tedavi olarak sevelamer kullanımının, fetuin-A serum düzeylerini arttırdığı ise bir çalışmada gösterilmiştir (184). Biz de çalışmamızda, parikalsitol grubundaki hastaların fetuin-A düzeylerinin kalsitriol grubundaki hastalardan daha yüksek olduğunu bulduk ($p<0,019$).

Hemodiyaliz hastalarında, kronik böbrek yetmezliği sürecinde 1,25-dihidroksi vitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) yapımı azalmaktadır. Ayrıca bu hastalarda azalan 1,25(OH)₂D₃ seviyelerine aktif D vitamininin substratı olan 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D₃) düşüklüğü de eşlik eder. Bu hasta grubunda güneş ışığına daha az maruz kalma, diyet kısıtlamasına bağlı D vitamininden fakir beslenme ve ciltte başlayan D vitamini sentezinin de üremiye bağlı

bozulması sonucu ciddi D vitamini eksikliği oluşur (185,186). Damar düz kas hücrelerinde D vitamini reseptörlerinin varlığı vasküler kalsifikasyon patogenezinde D vitaminin rolünü açıklayabilir (187). Hemodiyaliz hastalarında azalmış D vitamini arteriyel sertlik ile ilişkili bulunmuştur (188). Diğer yandan, çalışmalar 25-OH-D vitamininin vasküler kalsifikasyon ile negatif korele olduğunu ortaya koymuştur. Lee SY ve ark. (189) 25-OH-D₃ vitamini düşüklüğünün hem prediyaliz hem de diyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyon ile bağımsız ilişkisini yaptıkları çalışmada göstermişlerdir. Biz de çalışmamızdaki her iki hasta grubunda aktif D vitamini tedavisi altında olsalar bile her iki grupta da D vitamini yetersizliği bulunduğunu ancak parikalsitol grubundaki hastaların 25(OH)D₃ seviyelerinin kalsitriol grubundaki hastalara oranla anlamlı yüksek olduğunu bulduk (p<0,044). Ayrıca, 25-OH-D vitamini ile yıllık alınan ortalama D vitamini dozu arasında (r:+.252; p:0,024) pozitif bir korelasyon mevcuttu.

Hemodiyaliz hastalarında, sekonder hiperparatiroidi tedavisinde PTH önerilen sınırlarda tutmak amacıyla günümüzde en sık kullanılan iki D vitamini reseptör aktivatörü kalsitriol ve parikalsitoldür. Tedavi edici dozlarda, her iki ilacın da hiperkalsemik ve hiperfosfatemik etkileri mevcuttur fakat bu etkilerin parikalsitolda kalsitriole göre daha az olduğu bilinmektedir (190,191). D vitamini reseptör aktivasyonunun, in vivo ve in vitro çalışmalarda özellikle yüksek dozlarda vasküler kalsifikasyona neden olabileceği gösterilmekle birlikte (190,191); özellikle aktif D vitamini tedavisinin kalsifikasyon karşıtı etkilerinin yanı sıra ilaç seçiminin de bu karşıt etkide rolü olabileceği gösterilmiştir. Mizobuchi ve ark. (80) yaptıkları çalışmada, kalsitriol ve dokserkalsiferolün üremik ratlarda kalsifikasyona yol açarken, benzer doz parikalsitolün vasküler kalsifikasyona neden olmadığını göstermişlerdir. Parikalsitolün bu etkisi, kalsitriole göre daha az olan hiperkalsemik ve hiperfosfatemik özelliğine bağlanmıştır. Bir diğer hayvan çalışmasında, eşit dozlarda uygulanan kalsitriol ve parikalsitol tedavisinde, parikalsitolün kalsitriolden daha az vasküler kalsifikasyona yol açtığı; özellikle parikalsitolün bir kalsimimetik ile kombinasyonunun, vasküler kalsifikasyondan tam koruyucu olduğu gösterilmiştir (96). Cardús ve ark. (78), in vivo ve vitro olarak yapmış oldukları çalışmada, kalsitriolün damar düz kas hücrelerinde kalsiyum ve fosfor düzeyinden bağımsız olarak vasküler kalsifikasyona yol açtığını parikalsitolün ise bu etkiyi göstermediğini ortaya koymuşlardır. Yakın dönemde parikalsitol ve kalsitriol alan hastaların karşılaştırıldığı bir araştırmada, parikalsitolün kalsitriole göre yaşam avantajı sunduğunu ileri sürmektedir (95). Tüm bu çalışmalar, D vitamini reseptör aktivatörlerinin, farklı mekanizmalar ile vasküler kalsifikasyon üzerine etkileri olduğunu ortaya koymaktadır. Vasküler kalsifikasyon üzerine

etkilerin farklı olması durumu, aynı D vitamini reseptörünün farklı aktivatör ile uyarılmasının hücresel düzeyde birbirinden değişik olayları tetiklenmesi ile açıklanmaktadır.

Arteriyel sertlik ve dolayısıyla vasküler kalsifikasyonu gösteren ve en sık kullanılan non-invazif yöntem nabız dalga hızı ölçümüdür (192). Santral arteriyel sertlik ölçümü için bizim de çalışmamızda kullandığımız yöntem olan karotid-femoral nabız dalga ölçümü altın standart olarak gösterilmektedir (193). Artmış nabız dalga hızı genel ve geriatric popülasyon ile kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin bağımsız bir belirleyicisidir (193). Çalışmalar göstermiştir ki nabız dalga hızında her 1m/sn artış kardiyovasküler olay geçirme riskini % 39 oranında arttırmaktadır (194). Çalışmamızda parikalsitol grubunda bir yıl sonunda nabız dalga hızı ölçümünün azalma eğiliminde olduğunu kalsitriol grubunda ise artma yönünde olduğunu bulduk. Ayrıca, her iki grubun başlangıç nabız dalga ölçümleri benzer iken bir yıl sonunda parikalsitol grubundaki hastaların nabız dalga ölçümleri kalsitriol grubundaki hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0,002$). Parikalsitol grubunda, nabız dalga hızında yıllık artışın olmaması, hiperfosfatemi ve CaxP yükselmesinin bu grupta daha az sıklıkla gözlenmesine ve tedavi sürdürülebilirliğinin daha uzun süre ile yapılabilirliğine bağlanabileceği gibi yine kalsifikasyon inhibitörlerinin parikalsitol grubunda daha yüksek değerlerde bulunması ile de açıklanabilir. Aynı şekilde yıllık nabız dalga hızı değişiminin bağımsız değişkeni olarak FGF-23 düzeyinin çalışmamızda gösterilmiş olması ve parikalsitol grubunda bu değer kalsitriol grubuna göre daha düşük değerlerde olması da nabız dalga hızı değişimi üzerine parikalsitolün olumlu etkileri olabileceğini açıklayabilir.

Sonuç olarak, hemodiyaliz hastalarında kullanılan parikalsitol tedavisinin, hem paratiroid hormon ve kalsiyum-fosfor dengesi üzerine hem de kalsifikasyon belirteçleri üzerine olumlu etkilerinden dolayı kalsitriol tedavisine göre daha etkin ve vasküler kalsifikasyondan koruyucu etkileri olduğunu düşünmekteyiz. Dolayısıyla sekonder hiperparatiroidi tedavisinde parikalsitol ilk seçenek olmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. Hemodiyaliz hastalarında, kardiyovasküler nedenler mortalitenin başlıca sebebidir.
2. Parikalsitol tedavisi, sekonder hiperparatiroidi tedavisinde daha etkin PHT baskılanması sağlaması, hiperkalsemi ve hiperfosfatemiye daha az sıklıkla yol açması ve tedavi sürdürülebilirliğinin daha uzun olması nedeniyle tedavide ilk seçenek olabilir.
3. Parikalsitol kullanan hastalarda vasküler kalsifikasyon inhibitör düzeylerinin daha yüksek olduğu kalsifikasyon hızlandırıcılarının ise daha düşük seviyelerde olduğu dolayısıyla parikalsitolün sekonder hiperparatiroidi kontrolü yanı sıra vasküler kalsifikasyondan koruyucu bir role de sahip olduğu düşünülebilir.
4. FGF-23 serum düzeyi takibi vasküler hastalık gelişimi açısından fikir verici olabilir.
5. Yıllık nabız dalga hızı ölçümleri non-invazif, tekrarlanabilir olması ve arteriyel sertlik ve sonucu olan vasküler kalsifikasyonu ön görmesi bakımından tüm diyaliz hastalarında yapılmalıdır en az yılda bir tekrarlanmalıdır.
6. Parikalsitol alan hastalarda birinci yıl sonunda nabız dalga hızında değişim olmaması diğer yandan kalsitriol alan hastaların nabız dalga hızlarında artış olması bir yıl boyunca fosfor ve CaxP değerinin daha iyi kontrol altında tutulmasına ve tedavi sürekliliğinin parikalsitol grubunda daha iyi olmasına bağlanabilir.
7. Farklı D vitamini reseptör aktivatörlerinin vasküler etkilerini ortaya koymak için daha fazla hasta sayısına sahip randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32:112–119, 1998.
2. Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney Blood Press Res* 30:97–107, 2007.
3. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am J Kidney Dis* 45:965–977, 2005.
4. Konings CJ, Hermans M, Kooman JP, et al. Arterial stiffness and renal replacement therapy. *Perit dial Int* 24:318-322, 2004.
5. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, et al. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 15:1014-1021, 2000.
6. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38:938-942, 2001.
7. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in endstage renal failure. *Circulation* 103:987-992, 2001.
8. Health Science Descriptors [cited 2012 december 07]; 1(1):[1 screen]. Available from: URL: <http://decs.bvs.br/>
9. de Oliveira RB, Okazaki H, Stinghen AE, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: a review. *J Bras Nefrol* 35:147-61, 2013.
10. Nicoll R, Henein MY. Arterial calcification: friend or foe? *Int J Cardiol* (in press), 2012.
11. Giachelli CM. Mechanisms of vascular calcification in uremia. *Semin Nephrol* 24:401–402, 2004.
12. Scott S, O'Sullivan M, Hafizi S, Shapiro LM, Bennett MR. Human vascular smooth muscle cells from restenosis or in-stent stenosis sites demonstrate enhanced responses to p53: implications for brachytherapy and drug treatment for restenosis *Circ Res* 90:398-404, 2002.
13. Littlewood TD, Bennett MR. Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 14:469-75, 2003.
14. Kockx MM. Apoptosis in the atherosclerotic plaque: quantitative and qualitative aspects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:1519-22, 1998.
15. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, Bennett MR, Shanahan CM, Weissberg PL. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res* 87:1055-62, 2000.
16. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res* 109:697-711, 2011.
17. Shao JS, Cai J, Towler DA. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:1423-30, 2006.
18. Bea F, Blessing E, Bennett B, Levitz M, Wallace EP, Rosenfeld ME. Simvastatin promotes atherosclerotic plaque stability in apoE-deficient mice independently of lipid lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:1832-7, 2002.
19. Speer MY, Yang HY, Brabb T, Leaf E, Look A, Lin WL, et al. Smooth muscle cells give rise to osteochondrogenic precursors and chondrocytes in calcifying arteries. *Circ Res* 104:733-41, 2009.
20. Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, Zhang Q, Weissberg PL, Shanahan CM. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*;23:489-94, 2003.

21. Tang Z, Wang A, Yuan F, Yan Z, Liu B, Chu JS, et al. Differentiation of multipotent vascular stem cells contributes to vascular diseases. *Nat Commun* 3:875, 2012.
22. Simionescu A, Philips K, Vyavahare N. Elastin-derived peptides and TGF-beta1 induce osteogenic responses in smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 334:524-32, 2005.
23. Hosaka N, Mizobuchi M, Ogata H, Kumata C, Kondo F, Koiwa F, et al. Elastin degradation accelerates phosphate-induced mineralization of vascular smooth muscle cells. *Calcif Tissue Int* 85:523-9, 2009.
24. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 386:78-81, 1997
25. Speer MY, McKee MD, Guldberg RE, Liaw L, Yang HY, Tung E, et al. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo. *J Exp Med* 196:1047-55, 2002.
26. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 112:357-66, 2003.
27. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res* 95:1046-57, 2004
28. Hruska KA, Mathew S, Saab G. Bone morphogenetic proteins in vascular calcification. *Circ Res* 97:105-14, 2005.
29. Balderman JA, Lee HY, Mahoney CE, Handy DE, White K, Annis S, et al. Bone morphogenetic protein-2 decreases microRNA-30b and microRNA-30c to promote vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Heart Assoc* 1:e003905, 2012
30. Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol* 69:341-59, 2007.
31. Son BK, Akishita M, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Mechanism of pi-induced vascular calcification. *J Atheroscler Thromb*;15:63-8, 2008.
32. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 87:E10-7, 2000.
33. Li X, Yang HY, Giachelli CM. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 98:905-12, 2006.
34. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 390:45-51, 1997.
35. Hu MC, Shi M, Zhang J, Qui-ones H, Griffith C, Kuro-o M, et al. *Klotho* deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 22:124-36, 2011.
36. Mirza MA, Hansen T, Johansson L, Ahlström H, Larsson A, Lind L, et al. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 24:3125-31, 2009.
37. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 24:2792-6, 2009.
38. Desjardins L, Liabeuf S, Renard C, Lenglet A, Lemke HD, Choukroun G, et al.; European Uremic Toxin (EUTox) Work Group. FGF23 is independently associated with vascular calcification but not bone mineral density in patients at various CKD stages. *Osteoporos Int* 23:2017-25, 2012.

39. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 81:239-97, 2001.
40. Smajilovic S, Hansen JL, Christoffersen TE, Lewin E, Sheikh SP, Terwilliger EF, et al. Extracellular calcium sensing in rat aortic vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 348:1215-23, 2006
41. Ziegelstein RC, Xiong Y, He C, Hu Q. Expression of a functionalextracellular calcium-sensing receptor in human aortic endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 342:153-63, 2006.
42. Alam MU, Kirton JP, Wilkinson FL, Towers E, Sinha S, Rouhi M, et al. Calcification is associated with loss of functional calcium-sensing receptor in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 81:260-8, 2009
43. Mentaverri R, et al. The calcimimetic R-568 retards uremia-enhanced vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient (apoE^{-/-}) mice. *Atherosclerosis* 205:55- 62, 2009.
44. Small DM, Coombes JS, Bennett N, Johnson DW, Gobe GC. Oxidative stress, antioxidant therapies and chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 17:311-21, 2012.
45. Phan O, Ivanovski O, Nguyen-Khoa T, Mothu N, Angulo J, Westenfeld R, et al. Sevelamer prevents uremia-enhanced atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 112:2875-82, 2005.
46. Guilgen G, Werneck ML, de Noronha L, Martins AP, Varela AM, Nakao LS, et al. Increased calcification and protein nitration in arteries of chronic kidney disease patients. *Blood Purif*;32:296-302, 2011.
47. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 12:1549- 57, 2001.
48. Kletzmayer J, Horl WH: Iron overload and cardiovascular complications in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 17(suppl 2):25–29, 2002.
49. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F: Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 15:1014–1021, 2000.
50. Stompor T, Pasowicz M, Sullowicz W, Dembinska-Kiec A, Janda K, Wojcik K, Tracz W, Zdzienicka A, Klimeczek P, Janusz-Grzybowska E: An association between coronary artery calcification score, lipid profile, and selected markers of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 41:203–211, 2003.
51. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, Maekawa K, Izumotani T, Yamakawa T, Jono S, Shoji T, Shioi A, Inaba M, Massry SG, Nishizawa Y: C-reactive protein is a significant predictor of vascular calcification of both aorta and hand arteries. *Semin Nephrol* 24:408–412, 2004.
52. Arici M, Walls J: End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 59:407–414, 2001.
53. Tintut Y, Patel J, Parhami F, Demer LL: Tumor necrosis factor-alpha promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway. *Circulation* 102:2636–2642, 2000.
54. Ketteler M, Vermeer C, Wanner C, Westenfeld R, Jahn-Dechent W, Floege J: Novel insights into uremic vascular calcification: role of matrix Gla protein and alpha-2-Heremans Schmid glycoprotein/fetuin. *Blood Purif* 20:473–476, 2002.
55. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Bohm R, Metzger T, Wanner C, Jahn-Dechent W, Floege J: Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 361:827–833, 2003.

56. Cheng LT, Tang LJ, Chen HM, Tang W, Wang T. Relationship between serum albumin and pulse wave velocity in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Vasc Health Risk Manag* 4(4):871–876, 2008.
57. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 18:1731-40, 2003.
58. El-Abbadi MM, Pai AS, Leaf EM, et al. Phosphate feeding induces arterial medial calcification in uremic mice: role of serum phosphorus, fibroblast growth factor-23, and osteopontin. *Kidney Int* 75:1297-307, 2009.
59. Covic A, Kanbay M, Voroneanu L, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin Sci (Lond)* 119:111-21, 2010.
60. Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int* 66:2293-9, 2004.
61. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342:1478-83, 2000.
62. Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, Bommer J, Holzer H, Burke SK. Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19:1489-96, 2004.
63. Phan O, Ivanovski O, Nikolov IG, et al. Effect of oral calcium carbonate on aortic calcification in apolipoprotein E-deficient (apoE^{-/-}) mice with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 23:82-90, 2008.
64. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 68: 1815-24, 2005.
65. Mathew S, Lund RJ, Strebeck F, Tustison KS, Geurs T, Hruska KA. Reversal of the adynamic bone disorder and decreased vascular calcification in chronic kidney disease by sevelamer carbonate therapy. *J Am Soc Nephrol* 18:122-30, 2007.
66. Asmus HG, Braun J, Krause R, et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol Dial Transplant* 20:1653-61, 2005.
67. Shioi A, Nishizawa Y. [Roles of hyperphosphatemia in vascular calcification]. *Clin Calcium* 19:180-5, 2009.
68. Adragao T, Pires A, Lucas C, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19:1480-8, 2004.
69. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 106:100-5, 2002.
70. Kraśniak A, Drozd M, Pasowicz M, et al. Factors involved in vascular calcification and atherosclerosis in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 22:515-21, 2007.
71. Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA, Ackrill P. Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron* 77:37-43, 1997.
72. Shao JS, Cheng SL, Charlton-Kachigian N, Loewy AP, Towler DA. Teriparatide (human parathyroid hormone (1-34)) inhibits osteogenic vascular calcification in diabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem* 278:50195-202, 2003.
73. Shanahan CM. Mechanisms of vascular calcification in renal disease. *Clin Nephrol* 63:146-57, 2005.

74. Martola L, Barany P, Stenvinkel P. Why do dialysis patients develop a heart of stone and bone of china? *Blood Purif* 23:203-10, 2005.
75. Davies MR, Lund RJ, Hruska KA: BMP-7 is an efficacious treatment of vascular calcification in a murine model of atherosclerosis and chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 14: 1559–1567, 2003.
76. Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F, Kinugasa E, Akizawa T: Vitamin D and vascular calcification in chronic kidney disease. *Bone* 45:S26–S29, 2009.
77. Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, Verduijn M, Tomaschitz A, Krane V, Espe K, Dekker F, Brandenburg V, März W, Ritz E, Wanner C: Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J* 31: 2253–2261, 2010.
78. Cardús A, Panizo S, Parisi E, Fernandez E, Valdivielso JM: Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res* 22: 860–866, 2007.
79. 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* 21: 484–490, 2006.
80. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 72: 709–715, 2007.
81. Hirata M, Katsumata K, Endo K, Fukushima N, Ohkawa H, Fukagawa M: In subtotaly nephrectomized rats 22-oxacalcitriol suppresses parathyroid hormone with less risk of cardiovascular calcification or deterioration of residual renal function than 1,25(OH)₂ vitamin D₃. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1770–1776, 2003.
82. Lopez I, Aguilera-Tejero E, Mendoza FJ, Almaden Y, Perez J, Martin D, Rodriguez M. Calcimimetic R-568 decreases extraosseous calcifications in uremic rats treated with calcitriol. *J Am Soc Nephrol* 17: 795–804, 2006.
83. Henley C, Colloton M, Cattley RC, Shatzen E, Towler DA, Lacey D, Martin D: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ but not cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) treatment mediates aortic calcification in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1370–1377, 2005.
84. Zebger-Gong H, Müller D, Diercke M, Haffner D, Hoher B, Verberckmoes S, Schmidt S, D'Haese PC, Querfeld U: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ -induced aortic calcifications in experimental uremia: up-regulation of osteoblast markers, calcium-transporting proteins and osterix. *J Hypertens* 29:339–348, 2011.
85. Stubbs JR, Liu S, Tang W, Zhou J, Wang Y, Yao X, Quarles LD: Role of hyperphosphatemia and 1,25-dihydroxyvitamin D in vascular calcification and mortality in fibroblastic growth factor 23 null mice. *J Am Soc Nephrol* 18: 2116–2124, 2007.
86. Lopez I, Mendoza FJ, Guerrero F, Almaden Y, Henley C, Aguilera-Tejero E, Rodriguez M: The calcimimetic AMG 641 accelerates regression of extraosseous calcification in uremic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 296:F1376–F1385, 2009.
87. Inoue T, Kawashima H: 1,25-DihydroxyvitaminD₃ stimulates ⁴⁵Ca²⁺ -uptake by cultured vascular smooth muscle cells derived from rat aorta. *Biochem Biophys Res Commun* 152: 1388–1394, 1988.
88. Koleganova N, Piecha G, Ritz E, Schmitt CP, Gross ML: A calcimimetic (R-568), but not calcitriol, prevents vascular remodeling in uremia. *Kidney Int* 75: 60–71, 2009.
89. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation* 98: 1302–1306, 1998.

90. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul MC: Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 15: 1943–1951, 2004.
91. Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR, Geurs T, Hruska KA: Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol* 19: 1509–1519, 2008.
92. Shroff R, Egerton M, Bridel M, Shah V, Donald AE, Cole TJ, Hiorns MP, Deanfield JE, Rees L. A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 19: 1239–1246, 2008.
93. O’Neill WC, Lomashvili KA. Recent progress in the treatment of vascular calcification. *Kidney Int* 78: 1232–1239, 2010.
94. Cunningham J, Zehnder D. New vitamin D analogs and changing therapeutic paradigms. *Kidney Int* 79: 702–707, 2011.
95. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 349:446–456, 2003.
96. Lopez I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E, Perez J, Guerrero F, Martin D, Rodriguez M. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int* 73: 300–307, 2008.
97. Noonan W, Koch K, Nakane M, Ma J, Dixon D, Bolin A, Reinhart G. Differential effects of vitamin D receptor activators on aortic calcification and pulse wave velocity in uraemic rats. *Nephrol Dial Transplant* 23: 3824–3830, 2008.
98. Sugiura S, Inaguma D, Kitagawa A, Murata M, Kamimura Y, Sendo S, Hamaguchi K, Nagaya H, Tatematsu M, Kurata K, Yuzawa Y, Matsuo S. Administration of alfacalcidol for patients with predialysis chronic kidney disease may reduce cardiovascular disease events. *Clin Exp Nephrol* 14: 43–50, 2010.
99. Issa LL, Leong GM, Sutherland RL, Eisman JA. Vitamin D analogue-specific recruitment of vitamin D receptor coactivators. *J Bone Miner Res* 17: 879–890, 2002.
100. Rennenberg RJ, Schurgers LJ, Kroon AA, Stehouwer CD. Arterial calcifications. *J Cell Mol Med* 14:2203-10, 2010.
101. Price PA, Urist MR, Otawara Y. Matrix Gla protein, a new gamma-carboxyglutamic acid-containing protein which is associated with the organic matrix of bone. *Biochem Biophys Res Commun* 117:765-71, 1983.
102. Boström K, Tsao D, Shen S, Wang Y, Demer LL. Matrix GLA protein modulates differentiation induced by bone morphogenetic protein-2 in C3H10T1/2 cells. *J Biol Chem* 276:14044-52, 2001.
103. Krueger T, Westenfeld R, Schurgers L, Brandenburg V. Coagulation meets calcification: the vitamin K system. *Int J Artif Organs* 32:67-74, 2009.
104. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 95:560-7, 2004.
105. Schlieper G, Westenfeld R, Krüger T, et al. Circulating nonphosphorylated carboxylated matrix gla protein predicts survival in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 22:387-95, 2011.
106. Ketteler M. Fetuin-A and extraosseous calcification in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:337-42, 2005.
107. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/ fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem* 278:13333-41, 2003.
108. Stompór T. An overview of the pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Perit Dial Int* 27 Suppl 2:S215-22, 2007.

109. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin a as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 47:139-48, 2006.
110. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 67:2383-92, 2005.
111. Giachelli CM, Schwartz SM, Liaw L. Molecular and cellular biology of osteopontin: potential role in cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 5:88-95, 1995.
112. Wada T, McKee MD, Steitz S, Giachelli CM. Calcification of vascular smooth muscle cell cultures: inhibition by osteopontin. *Circ Res* 84:166-78, 1999.
113. Ohmori R, Momiyama Y, Taniguchi H, et al. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 170:333-7, 2003.
114. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 89:309-19, 1997.
115. Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:1610-6, 2001.
116. Jono S, Ikari Y, Shioi A, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation*. 106:1192-4, 2002.
117. Nitta K, Akiba T, Uchida K, et al. The progression of vascular calcification and serum osteoprotegerin levels in patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 42:303-9, 2003.
118. Van Campenhout A, Golledge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 204:321-9, 2009.
119. Morena M, Terrier N, Jaussent I, et al. Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 17: 262-70, 2006.
120. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 45-49, 2009.
121. Strewler GJ: The physiology of parathyroid hormone-related protein. *N Engl J Med* 342:177–185, 2000.
122. Du P, Ye Y, Seitz PK, Bi LG, Li H, Wang C, Simmons DJ, Cooper CW: Endogenous parathyroid hormone-related peptide enhances proliferation and inhibits differentiation in the osteoblast-like cell line ROS 17/2.8. *Bone* 26:429–436, 2000.
123. Bolignano D, Coppolino G, Lacquaniti A, Buemi M. From kidney to cardiovascular diseases: NGAL as a biomarker beyond the confines of nephrology. *Eur J Clin Invest* 40(3):273-6, 2010.
124. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD- MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (113)S1:130, 2009.
125. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis* 132:245-50, 1997.
126. Asmar R: Pulse wave velocity, principles and measurement. In: Asmar R, editor. *Arterial stiffness and pulse wave velocity, Clinical applications*. France Elsevier 25-55, 1999.
127. Zoungas S, Asmar RP. Arterial stiffness and cardiovascular outcome. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 34: 647–651, 2007.

128. Laurent S et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 27:2588–26057, 2006.
129. Ritz E, Hahn K, Ketteler M, Kuhlmann MK, Mann J. Phosphate additives in food--a health risk. *Dtsch Arztebl Int* 109:49- 55, 2012.
130. Ayus JC, Mizani MR, Achinger SG, Thadhani R, Go AS, Lee S. Effects of short daily versus conventional hemodialysis on left ventricular hypertrophy and inflammatory markers: a prospective, controlled study. *J Am Soc Nephrol* 16:2778-88, 2005.
131. Pierratos A, Ouwendyk M, Francoeur R, Vas S, Raj DS, Ecclestone AM, et al. Nocturnal hemodialysis: three-year experience. *J Am Soc Nephrol* 9:859-68, 1998.
132. Russo D, Miranda I, Ruocco C, Battaglia Y, Buonanno E, Manzi S, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int* 72:1255-61, 2007.
133. Vlassara H, Uribarri J, Cai W, Goodman S, Pyzik R, Post J, et al. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:934-42, 2012.
134. Nikolov IG, Joki N, Maizel J, Lacour B, Drüeke TB, Massy ZA. Pleiotropic effects of the non-calcium phosphate binder sevelamer. *Kidney Int Suppl* (105):S16-23, 2006.
135. Joki N, Nikolov IG, Caudrillier A, Mentaverri R, Massy ZA, Drüeke TB. Effects of calcimimetic on vascular calcification and atherosclerosis in uremic mice. *Bone* 45:S30-4, 2009.
136. Torres PA, De Broe M. Calcium-sensing receptor, calcimimetics, and cardiovascular calcifications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 82:19-25, 2012.
137. Ivanovski O, Nikolov IG, Joki N, Caudrillier A, Phan O, Mentaverri R, et al. The calcimimetic R-568 retards uremia enhanced vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient (apoE^{-/-}) mice. *Atherosclerosis* 205:55-62, 2009.
138. Mendoza FJ, Martinez-Moreno J, Almaden Y, Rodriguez-Ortiz ME, Lopez I, Estepa JC, et al. Effect of calcium and the calcimimetic AMG 641 on matrix-Gla protein in vascular smooth muscle cells. *Calcif Tissue Int* 88:169-78, 2011.
139. Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR, Chon Y, Gales B, Segre GV, et al. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 46:1160-6, 1994.
140. Quarles LD, Yohay DA, Carroll BA, Spritzer CE, Minda SA, Bartholomay D, et al. Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int* 45:1710-21, 1994.
141. Drüeke TB. Which vitamin D derivative to prescribe for renal patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:343-9, 2005.
142. Lomashvili KA, Cobbs S, Hennigar RA, Hardcastle KI, O'Neill WC. Phosphate-induced vascular calcification: role of pyrophosphate and osteopontin. *J Am Soc Nephrol* 15:1392-401, 2004.
143. Jung A, Russel RG, Bisaz S, Morgan DB, Fleisch H. Fate of intravenously injected pyrophosphate-32P in dogs. *Am J Physiol* 218:1757-64, 1970.
144. Riser BL, Barreto FC, Rezg R, Valaitis PW, Cook CS, White JA, et al. Daily peritoneal administration of sodium pyrophosphate in a dialysis solution prevents the development of vascular calcification in a mouse model of uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 26:3349-57, 2011.
145. O'Neill WC, Lomashvili KA, Malluche HH, Faugere MC, Riser BL. Treatment with pyrophosphate inhibits uremic vascular calcification. *Kidney Int* 79:512-7, 2011.
146. Wajih N, Borrás T, Xue W, Hutson SM, Wallin R. Processing and transport of matrix gamma-carboxyglutamic acid protein and bone morphogenetic protein-2 in cultured

- human vascular smooth muscle cells: evidence for an uptake mechanism for serum fetuin. *J Biol Chem* 279:43052-60, 2004.
147. Schurgers LJ, Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Renard C, Magdeleyns EJ, et al. The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:568-75, 2010.
 148. Cranenburg EC, Schurgers LJ, Uiterwijk HH, Beulens JW, Dalmeijer GW, Westerhuis R, et al. Vitamin K intake and status are low in hemodialysis patients. *Kidney Int* 82:605-10, 2012.
 149. Krueger T, Westenfeld R, Ketteler M, Schurgers LJ, Floege J. Vitamin K deficiency in CKD patients: a modifiable risk factor for vascular calcification? *Kidney Int* 76:18-22, 2009.
 150. Westenfeld R, Krueger T, Schlieper G, Cranenburg EC, Magdeleyns EJ, Heidenreich S, et al. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 59:186-95, 2012.
 151. Tamura K, Suzuki Y, Matsushita M et al. Prevention of aortic calcification by etidronate in the renal failure rat model. *Eur J Pharmacol* 558:159-66, 2007.
 152. Saito E, Wachi H, Sato F, Sugitani H, Seyama Y. Treatment with vitamin k2 combined with bisphosphonates synergistically inhibits calcification in cultured smooth muscle cells. *J Atheroscler Thromb* 14:317-24, 2007.
 153. Hashiba H, Aizawa S, Tamura K, Kogo H. Inhibition of the progression of aortic calcification by etidronate treatment in hemodialysis patients: long-term effects. *Ther Apher Dial* 10:59-64, 2006.
 154. Persy V, De Broe M, Ketteler M. Bisphosphonates prevent experimental vascular calcification: treat the bone to cure the vessels? *Kidney Int* 70:1537-8, 2006.
 155. Charlson ME, Pompei P, Ales K, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 40:373-83, 1987.
 156. Kelly RP, Millasseau SC, Ritter JM et al. Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse-wave velocity in healthy men. *Hypertension* 37: 1429, 2001.
 157. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351:1296-305, 2004.
 158. Wu M, Rementer C, Giachelli CM. Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment. *Calcif Tissue Int* 93(4):365-73, 2013.
 159. Chen NX, Moe SM. Vascular calcification: pathophysiology and risk factors. *Curr Hypertens Rep* 14(3):228-37, 2012.
 160. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 19(2):213-6, 2008.
 161. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 39:695-701, 2002.
 162. Jono S, Nishizawa Y, Morii H. Parathyroid hormone-related peptide as a local regulator of vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:1135-1142, 1997.
 163. Lomashvili K, Garg P, O'Neill WC. Chemical and hormonal determinants of vascular calcification in vitro. *Kidney Int* 69:1464-1470, 2006.
 164. Neves KR, Gracioli FG, Dos Reis LM, et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int* 71:1262-1270, 2007.

165. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*. 112 (17):2627–33, 2005.
166. Werner A, Dehmelt L, Nalbant P. Na⁺-dependent phosphate cotransporters: the NaPi protein families. *J Exp Biol* 201 (Pt 23):3135–42, 1998.
167. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31(4):607–17, 1998.
168. Moe SM, Chertow GM. The Case against Calcium-Based Phosphate Binders. *Clin J Am Soc Nephrol* 1(4):697–703, 2006.
169. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, et al. 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*. 15(11):2857–67, 2004.
170. Shroff RC, McNair JN, Skepper N et al. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *J Am Soc Nephrol* 21(1):103-12, 2010.
171. Bostrom KI, Rajamannan NM, Towler DA. The regulation of valvular and vascular sclerosis by osteogenic morphogens. *Circ Res* 109:564–577, 2011.
172. Rhee, Y. et al. Parathyroid hormone receptor signaling in osteocytes increases the expression of fibroblast growth factor-23 in vitro and in vivo. *Bone* 49: 636–643, 2011.
173. Shimada, T. et al. Vitamin D receptor-independent FGF23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 289, F1088–F1095, 2005.
174. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 7;359(6):584-92, 2008.
175. Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S, et al. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 280:1015–20, 2001.
176. Goldsmith DJ, Cunningham J. Mineral metabolism and vitamin D in chronic kidney disease—more questions than answers. *Nat Rev Nephrol* 7: 341–346, 2011.
177. Krajisnik T, Olauson H, Mirza MA et al. Parathyroid Klotho and FGF-receptor 1 expression decline with renal function in hyperparathyroid patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients. *Kidney Int* 78: 1024–1032, 2011
178. Faul C, Amaral AP, Oskouei B et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 121:4393-4408, 2011.
179. Schinke T, Amendt C, Trindl A, Pöschke O, Müller-Esterl W, Jahnen-Dechent W. The serum protein alpha2-HS glycoprotein/ fetuin inhibits apatite formation in vitro and in mineralizing calvaria cells. A possible role in mineralization and calcium homeostasis. *J Biol Chem* 271:20789-20796, 1996.
180. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int* 67:2295-2304, 2005
181. Suliman ME, García-López E, Anderstam B, Lindholm B, Stenvinkel P. Vascular calcification inhibitors in relation to cardiovascular disease with special emphasis on fetuin-A in chronic kidney disease. *Adv Clin Chem* 46:217-262, 2008.

182. Hamano T, Matsui I, Mikami S, et al. Fetuin-mineral complex reflects extraosseous calcification stress in CKD. *J Am Soc Nephrol* 21:1998-2007, 2010.
183. Mehrotra R, Budoff M, Hokanson JE, Ipp E, Takasu J, Adler S. Progression of coronary artery calcification in diabetics with and without chronic kidney disease. *Kidney Int* 68:1258-1266, 2005.
184. Brandenburg VM, Schlieper G, Heussen N, et al. Serological cardiovascular and mortality risk predictors in dialysis patients receiving sevelamer: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 25:2672-2679, 2010.
185. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA et al. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 24: 503–510, 2004.
186. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 45: 1026–1033, 2005
187. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease. A systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int* 69: 33–43, 2006.
188. London GM, Gu´erin AP, Verbeke FH et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25- hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol* 18: 613–620, 2007.
189. Lee SY, Kim HY, Gu SW, Kim HJ, Yang DH. 25-hydroxyvitamin D levels and vascular calcification in predialysis and dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 35(5):349-54, 2012.
190. Slatopolsky E, Finch J, Ritter C et al. A new analog of calcitriol, 19-nor- 1,25-(Oh)2d2, suppresses parathyroid hormone secretion in uremic rats in the absence of hypercalcemia. *Am J Kidney Dis* 26: 852–860, 1995.
191. Sprague SM, Llach F, Amdahl M et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 63: 1483–1490, 2003.
192. Lee HY, Oh BH. Aging and arterial stiffness. *Circ J* 74:2257-2262, 2010.
193. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:2046-2050, 2001.
194. Jordi C, Pere T et al. Doppler ultrasound measurement of pulse wave velocity: agreement with Complior method. *Cardiovascular Ultrasound* 9:1-13, 2011.