

Cévní kalcifikace – epidemie 21. století

S. BOČEK

Mediekos Ambulance, s. r. o., Zlín

SOUHRN

Boček S.: **Cévní kalcifikace – epidemie 21. století**

Kalcifikace cévní stěny je aktivním procesem s komplexní regulací. Podílí se na něm celá řada mechanismů, které se uplatňují i při mineralizaci kostí. Stárnutí populace, metabolický syndrom, chronické onemocnění ledvin a diabetes mellitus jsou provázeny zvýšeným výskytem extraoseálních kalcifikací, především v oblasti aortální chlopně a ve stěnách tepen. Rozlišujeme pět základních klinických projevů cévních kalcifikací: kalcifikovanou stenózu aortální chlopně, mediokalcinózu, kalcifikaci cévní intimy při ateroskleróze, cévní kalcifikace při chronickém onemocnění ledvin a kalcifikující arteriopatii při urémii. Uvedené typy kalcifikací mají významný klinický dopad. U více než 2 % osob nad 65 let věku je diagnostikována stenóza aortální chlopně degenerativní etiologie. Množství vápníku uloženého ve stenotické aortální chlopni je nejlepším markerem rychlosti progresu chlopenní vady. Kalcifikace v cévní stěně snižují cévní elasticitu a podílí se na aterosklerotické makroangiopatii. Výsledkem je snížená perfuze tkání. Mediokalcinóza, která je typickou cévní patologií u diabetiků 2. typu, zvyšuje trojnásobně riziko amputace dolní končetiny. Náklady na léčbu diabetické nohy ve vyspělých zemích dosahují v současné době nákladů na léčbu osteoporotických zlomenin.

Klíčová slova: cévní kalcifikace, ateroskleróza, kalcifikace, osteoporóza

SUMMARY

Boček S.: **Vascular calcification – a 21st century epidemic**

Vascular wall calcification is an active process with complex regulation. It is contributed to by numerous mechanisms also involved in bone mineralization. Population ageing, metabolic syndrome, chronic kidney disease and diabetes mellitus are accompanied by an increased prevalence of extraosseous calcification, mainly in the aortic valve region and arterial walls. There are five basic clinical manifestations of vascular calcification: calcific aortic valve stenosis, medial calcific sclerosis, intimal calcification in atherosclerosis, vascular calcification in chronic kidney disease and calcific uremic arteriopathy. These types of calcification have a significant clinical impact. More than 2% of persons over 65 years are diagnosed with aortic valve stenosis of degenerative etiology. The amount of calcium deposited in the stenotic aortic valve is the best marker of the rate of aortic valve disease progression. Vascular wall calcification decreases vascular elasticity and contributes to atherosclerotic macroangiopathy. This results in decreased tissue perfusion. Medial calcific sclerosis, a typical vascular condition observed in type 2 diabetes, leads to a 3-fold increase in the risk of leg amputation. In developed countries, the costs of management of the diabetic foot are currently equal to those associated with treatment of osteoporotic fractures.

Keywords: vascular calcification, atherosclerosis, calcification, osteoporosis

Osteologický bulletin 2013;18(4):148–152

Adresa: MUDr. Stanislav Boček, Mediekos Ambulance, s. r. o., Zlín, Tr. T. Bati, 760 01 Zlín, e-mail: bocek@mediekoslabor.cz

Došlo do redakce: 25. 10. 2013

Přijato k tisku: 2. 12. 2013

Úvod

Naši předkové čelili epidemiím moru. Byly to děsivé události, které významně zredukovaly počet obyvatel, a trvalo většinou několik desetiletí, než bylo dosaženo původní ekonomické úrovně. Morové epidemie již pro naši populaci nepředstavují hrozbu. V dnešní době nás ohrožuje epidemie degenerativních onemocnění. Jedním z procesů, který se podílí na rozvoji degenerativních chorob, je i patologické ukládání vápníku. Patologická kalcifikace cév není proces, se kterým se setkáváme až v dnešní době. Počínající depozita vápníku v cévní stěně byla detekována při CT vyšetření Ötziho, lidské mumie z doby bronzové, který zahynul ve vě-

ku cca 40 let před více než 5 000 lety [1]. Rozlišujeme patologickou kalcifikaci dystrofickou a metastatickou. Dystrofická kalcifikace spočívá v ukládání kalcia do regresivně změněné tkáně, může nastat při normokalcémii i hyperkalcémii. K dystrofické kalcifikaci může docházet intracelulárně nebo kalcifikuje extracelulární matrix jako v případě cévních kalcifikací. Metastatická kalcifikace vzniká při hyperkalcémii a provází následující stavy: destrukci kostí nádorem, hyperparathyreózu nebo hypervitaminózu D. Kalcium se patologicky deponuje jako kalcium fosfát (hydroxyapatit), jehož počínající depozita mohou být zobrazena ex vivo pomocí citlivých fluoroscenčních technik [2].

Molekulární biologie osteogenní kalcifikace

Tvorba kosti se odehrává dvěma odlišnými mechanismy. Intramembranózní osifikace se uplatňuje především v kraniofaciální oblasti a nevyžaduje chrupavčitou osnovu. Většina kostí v těle vzniká chondrogenní osifikací, která navazuje na šablonu z kolagenu II produkovanou chondroblasty. Přestavbu kosti podmiňující její pevnost a hojení zlomenin zajišťuje PTH a lokálně působící BMP (bone morphogenic protein) prostřednictvím osy Wnt/ β -catenin.

Regulační procesy při mineralizaci, jenž je nedílnou součástí osifikace, se uplatňují též při cévní kalcifikaci. Zvýšené smykové napětí nebo endoteliální dysfunkce podnětují tvorbu morfogenetického proteinu BMP v cévní stěně, který cestou parakrinního působení morfogenů skupiny Wnt a kofaktoru transkripce β -catenin indukuje produkci celé řady transkripčních faktorů. Enchondrální osifikace je provázána produkcí faktorů Sox9, Osx, Runx2, kdy dochází k přeměně zralých hladkých svalových buněk cévní stěny (VSMC) na buňky osteogenní. Pro intramembranózní osifikaci je charakteristická exprimace faktorů Msx2, Msx1 a proces je regulován osteogenními buňkami, které vznikají z pluripotentních pericytů cévní stěny. Klíčovou úlohu v obou osifikačních programech má transkripční faktor Runx2. Uvedené procesy vedou k indukci kostní alkalické fosfatázy, která odbourává inhibitor mineralizace – anorganický pyrofosfát (PPi), dochází k mineralizaci mezibuněčné hmoty. Při aktivaci patologického ukládání kalcia do cévní stěny hrají významnou roli zánět a oxidační stres (TNF, IL-6). Naopak ochrannou funkci mají osteoprotegerin (OPG), fetuin a MGP (matrix Gla protein) [3,4].

Klinické projevy patologické cévní kalcifikace

Rozlišujeme pět základních klinických forem patologické cévní kalcifikace: aterosklerotická kalcifikace intimy, mediokalcinóza, degenerativní aortální stenóza, cévní kalcifikace při chronickém onemocnění ledvin a kalcifikující uremická arteriopatie.

Aterosklerotická kalcifikace intimy (AKI)

V případě aterosklerotické kalcifikace intimy dochází k ukládání kalcia do preformovaného aterosklerotického plátu. Rozsáhlejší patologická depozita kalcium fosfátu nacházíme u pacientů s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí, hyperlipidémií nebo u pacientů v urémii. AKI mohou být postiženy všechny muskulární artérie, včetně koronárních tepen. Při AKI nacházíme aktivaci osteogenních transkripčních mechanismů, jenž jsou závislé na BMP2 [5]. Převažuje výskyt transkripčních faktorů typických pro enchondrální osifikaci tj. Sox9, Runx2/CbFa a další. Proces patologické kalcifikace je indukován oxysteroly vznikajícími oxidací LDL a je provázen zvýšenou expresí ALP [6].

Ukazuje se, že přítomnost vápníku v cévní stěně neznamená vždy zvýšené riziko akutních cévních příhod. Nález mikrokalcifikací v cévní stěně upozorňuje na zvýšené riziko. Toto riziko se snižuje, až mizí s narůstajícím množstvím vápníku (makrokalcifikace) [7]. Metody, které by nám neinvazivně umožnily odlišení mikro a makrokalcifikací, jsou předmětem výzkumu.

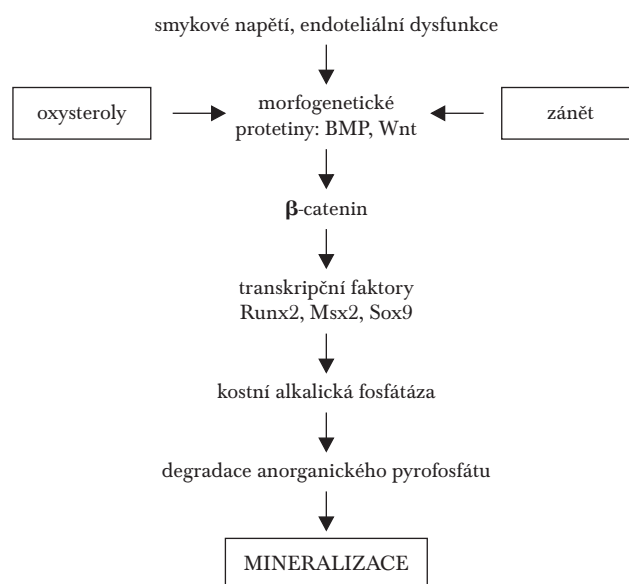
Mediokalcinóza (MK)

Na rozdíl od aterosklerotické kalcifikace intimy se při MK ukládá vápník do svalové tuniky medie cévní stěny. Protože se patologický proces odehrává uvnitř cévní stěny, nedochází k zužování cévního průsvitu. Pacienti postižení mediokalcinózou nejsou více ohroženi akutní cévní příhodou, danou náhlým omezením průtoku s následnou ischemií až nekrotizací tkáně. MK je typickým nálezem u diabetiků 2. typu a pacientů v pozdních stádiích selhávání ledvin.

Závažnost MK spočívá v doprovodné neuropatii, která omezuje cévní zásobení periferie dolních končetin. Špatné prokrvení periferie s rozvojem kritické ischemie, které nelze ošetřit zvýšením průtoku endovaskulární či chirurgickou intervencí, může být řešitelné mnohdy pouze amputací končetiny. Mediokalcinóza představuje nezávislý rizikový faktor amputace nohy. K amputaci dolní končetiny dochází u pacientů s MK až třikrát častěji [8]. Roční náklady vynaložené na léčbu pacientů se syndromem diabetické nohy a osteoporotických zlomenin jsou srovnatelné [9]. Náklady na amputace končetin se rovnají prostředkům vynaloženým na léčbu fatálních a nefatálních infarktů myokardu a trojnásobně převyšují výdaje na léčbu srdečního selhání u diabetiků 2. typu [10].

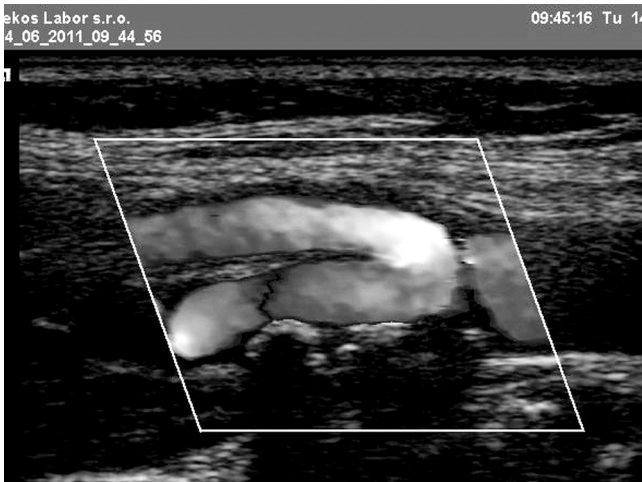
Byly vyvinuty metody, které kvantifikují množství vápníku uloženého v cévní stěně, a tím umožňují predikovat riziko akutní cévní příhody. Stanovení kalciového skóre pomocí CT patří mezi nejlépe propracované techniky a těší se značné oblibě. Tato metoda však neumožňuje rozlišit mezi depozity vápníku v aterosklerotických plátech a mediokalcinózou. Každý z těchto procesů přitom představuje odlišnou míru rizika akutní cévní příhody. Je dobré si uvědomit, že zvýšené kalciové skóre ještě nemusí znamenat zvýšené riziko výskytu kardiovaskulárních chorob. Rozlišit medio-

Schéma
Osteogenní regulace cévní kalcifikace.
Podle Shao et al. 2010



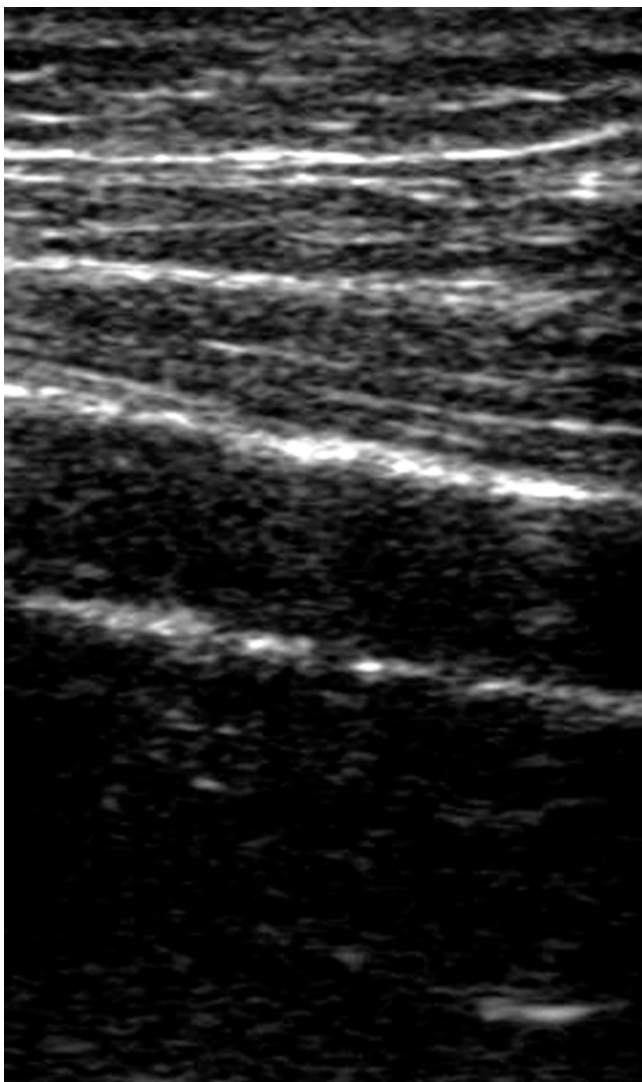
Obr. 1

UZ snímek aterosklerotického plátu. Ultrazvukové vlnění za kalcifikace neproniká, viditelný akustický stín



Obr. 2

UZ obraz mediokalcinózy



kalcinózu a kalcifikace aterosklerotických plátů nám umožňuje RTG nebo histologie [8].

V patofyziologii mediokalcinózy se uplatňuje zejména dráha intramembranózní osifikace. Morfogenetické proteiny skupiny Wnt stimulují myofibroblasty adventicie, které pak exprimují transkripční faktor Msx2. Prostřednictvím transkripčního kofaktoru β -catenin se spouští kaskáda intramembranózní osifikace, která vede k aktivaci alkalické fosfatázy. Kostní ALP degraduje významný inhibitor mineralizace – anorganický pyrofosfát [11]. Mediokalcinóza je častým průvodním jevem metabolického syndromu, jehož charakteristickým nálezem je chronický systémový zánět nízké intenzity a zánětlivé změny adventicie tepen [12]. Hlavním mediátorem zánětu je $\text{TNF-}\alpha$, jenž je uvolňován z adipocytů a makrofágů tukové tkáně [13].

Kalcifikace a neuropatie

U pacientů s mediokalcinózou často nacházíme distální polyneuropatii, které je zodpovědná za narušenou regulaci periferního průtoku. Ta se projevuje zkraty a tkáňovou hypoxií. Rozsah mediokalcinózy odpovídá závažnosti vasomotorické dysfunkce [14]. Jakým mechanismem dochází ke vzniku distální neuropatie u mediokalcinózy? Autonomní nervy regulující cévní tonus rezistentních arterií jsou uloženy v tunica adventicia cévní stěny. Jak již bylo uvedeno výše, MK je provázena zánětlivými změnami adventicie, při níž dochází k poškození citlivých nervových vláken.

Aortální stenóza degenerativní etiologie (DAS)

V populaci nad 65 let věku nalézáme kalcifikaci aortální chlopně u čtvrtiny osob. U 3 % z nich je echokardiograficky detekována významná aortální stenóza, jenž je v 80 % případů indikací ke kardiochirurgickému výkonu. Mezi rizikové faktory pro vznik vady patří věk, mužské pohlaví, poruchy metabolismu kalcia, diabetes mellitus 2. typu, hyperlipidémie, hypertenze a kouření. Ve vyspělých evropských zemích dochází ke stárnutí populace. Vzhledem k tomu, že u velké části seniorů je diagnostikována obezita a diabetes mellitus, lze v budoucnu očekávat nárůst prevalence degenerativní aortální stenózy [15].

V případech degenerativních procesů na aortální chlopni se uplatňuje kalcifikační program jak enchondrální, tak intramembranózní osifikace. Proces je řízen myofibroblasty intersticia chlopně po prodělané osteogenní diferenciaci. Aktivuje se kaskáda morfogenetických proteinů rodiny Wnt (převážně Wnt3a), která prostřednictvím kofaktoru transkripce β -catenin vede k expresi regulačního proteinu osteoblastů (Msx2) a osteo-/chondrogenního transkripčního faktoru (Runx2) [16].

V současné době nemáme k dispozici žádnou medikaci umožňující prevenci vzniku nebo regresi degenerativních změn na aortální chlopni. Slibné výsledky přinesly observační studie se statiny, pokud byly podávány časné a ve vysokých dávkách [17]. Randomizované studie však jednoznačný prospěch podávání statinů nepotvrdily [18]. Optimální léčebnou strategií stále zůstávají pravidelné echokardiografické kontroly a kardiochirurgický výkon při významné vadě.

Cévní kalcifikace při chronickém onemocnění ledvin

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin (ChON) jsou skupinou, která je nejvíce ohrožena patologickou kalcifikací. Nejčastěji postihuje nemocné v pozdních stádiích choroby, tj. CKD4 a CKD5. U 60 % dialyzovaných selhávají ledviny na podkladě diabetu a hypertenzních změn, proto se tak často u těchto pacientů setkáváme s preexistujícími cévními kalcifikacemi. U pacientů s ChON je typickou formou kalcifikace mediokalcinóza. Rizikové faktory pro vznik kalcifikací lze rozdělit na ovlivnitelné a neovlivnitelné. Mezi neovlivnitelné faktory patří věk, dialýza a diabetes mellitus. Skupina ovlivnitelných faktorů zahrnuje hyperfosfatemii, hyperkalcemii, hyperparatyreózu a adynamickou kostní nemoc [19]. Specifickým rizikem je podávání nadměrných dávek vazačů fosfátů s obsahem kalcia [20].

Experimentální studie prokázaly těsný vztah mezi narušeným kostním metabolismem a cévními kalcifikacemi. Jedním z důsledků metabolických změn při chronickém onemocnění ledvin je ztráta schopnosti kostí regulovat kalciumfosfátový metabolismus, což zvyšuje ukládání vápníku do cévní stěny a podněcuje zánětlivé změny. Dalšími průvodními jevy jsou: zvýšená produkce mezibuněčné hmoty hladkými svalovými buňkami cévní stěny, snížená clearance mezibuněčné hmoty a snížená hladina inhibitorů kalcifikace (fetuinu, anorganického pyrofosfátu a dalších) [21–23]. Pozitivní kalciová bilance přispívá k rozvoji adynamické kostní choroby. Při této chorobě klesá kostní obrát, kost není schopna akumulovat kalciumfosfát, zvyšuje se sérová hladina fosfátů. Hyperfosfatemie je významným induktorem patologické depozice kalcia do cévní stěny. Podávání kalciových vazačů fosfátů, zvláště při adynamické kostní chorobě, se může podílet na nadměrném příjmu kalcia. Pozitivní kalciová bilance vede k další progresi cévních kalcifikací [24].

Základem prevence cévních kalcifikací při ChON je snížení fosfatemie pomocí diety, dialyzačních procedur a kalcimimetik. Použití nekalciových vazačů fosfátů typu sevelameru redukuje nežádoucí příjem kalcia a zároveň snižuje kardiovaskulární mortalitu, jak prokázala nedávno publikovaná metaanalýza [25].

Kalcifikující uremická arteriolopatie (KUA)

Kalcifikující uremická arteriolopatie je závažný stav s nepříznivou prognózou, který je kromě mediokalcinózy charakterizován akutním uzávěrem kožních cév (méně než 1 mm průměru) podmíněný intimální fibroproliferací s nasedající trombózou. Dochází k rozvoji kožních a podkožních nekróz, objevují se kalcifikace podkožního tuku. Obdobné léze se mohou vyskytnout rovněž v cévách plic a mezenteria [26]. Sousedí kalcifikující uremická arteriolopatie nahrazuje dříve užívaný termín kalcifylaxe. KUA postihuje pacienty s chronickým onemocněním ledvin stadia 4 nebo 5, převážná část nemocných je dialyzovaná. Riziko výskytu tohoto syndromu je vyšší u žen, zejména obézních. KUA může postihnout i nedialyzovanou populaci: nemocné s hyperkalcemií při primární hyperparatyreóze, s hyperfosfatemií při akutním selhání ledvin nebo s metastatickým poškozením skeletu. Laboratorně zjišťujeme hyperfosfatemii s vysokým Ca-P součinem, bývá obraz pokročilé sekundární hyperpara-

ratyreózy. V literatuře jsou však popsány případy, kdy došlo k rozvoji KUA i při normálních hladinách vápníku, fosforu i PTH [27].

Metodami molekulární biologie lze zaznamenat zvýšenou expresi BMP4 a OPN v postižené tkáni [28–30].

Bez léčby se jedná o onemocnění s infaustní prognózou, naprostá většina pacientů umírá v průběhu 12–18 měsíců. Parathyreidektomie je vhodná při významné elevaci PTH, k dosažení maximálního efektu musí být provedena v časném stadiu KUA. Průběh onemocnění lze ovlivnit snížením koncentrace vápníku v dialyzačním roztoku a aplikací nekalciových vazačů fosfátů typu sevelameru [27]. Thiosulfát sodný, aplikován nitrožilně, zvyšuje množství glutathionu v tkáních, má protizánětlivý účinek a dovede rozpouštět amorfní kalcium fosfát [31–33]. Aplikace vitamínu K v experimentálním modelu u hlodavců navozovala regresi kalcifikací způsobených warfarinem. Možným mechanismem je obnovení gama-karboxylace [34]. Nezbytné je provedení dalších studií, které by zhodnotily účelnost podání obou uvedených látek v kombinaci.

Závěr

Vzhledem ke stárnoucí populaci ve vyspělých zemích, pro kterou je charakteristický častý výskyt diabetu a hypertenze, lze očekávat nárůst prevalence degenerativních onemocnění způsobených cévními kalcifikacemi. Jak vyplývá z výše uvedeného, tyto degenerativní choroby významně zhoršují kvalitu života, anebo jej dokonce výrazně zkracují, jako v případě kalcifikující uremické arteriolopatie. Ukazuje se, že při cévní kalcifikaci se uplatňují obdobné procesy jako při fyziologické mineralizaci kostní tkáně. Nežádoucí ukládání kalcia do extraoseálních tkání nedovedeme dosud účinně terapeuticky ovlivnit. Podrobnější objasnění procesů patologické cévní kalcifikace díky metodám molekulární biologie může přispět ke změně stávající neuspokojivé situace jak v oblasti diagnostiky, tak v terapeutickém ovlivnění těchto procesů.

Literatura

- Murphy WA Jr, Nedden Dz D, Gostner P, Knapp R, Recheis W, Seidler H. The iceman: discovery and imaging. *Radiology* 2003;226:614–629.
- Lee JS, Morrisett JD, Tung C-H. Detection of Hydroxyapatite in Calcified Cardiovascular Tissues. *Atherosclerosis* 2012;224:340–347.
- Boström KI, Rajamannan NM, Towler DA. The regulation of valvular and vascular sclerosis by osteogenic morphogens. *Circ Res* 2011;109:564–577.
- Shao JS, Cheng SL, Sadhu J, Towler DA. Inflammation and the osteogenic regulation of vascular calcification: a review and perspective. *Hypertension*. 2010; 55:579–592.
- 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* 2003;23:489–494.
- Parhami F, Morrow AD, Balucan J, Leitinger N, Watson AD, Tintut Y, Berliner JA, Demer LL. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:680–687.
- Shanahan CM. Inflammation ushers in calcification: a cycle of damage and protection? *Circulation* 2007;116:2782–2785.
- Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Rönnemaa T, Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:978–983.
- Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005;366:1719–1724.

10. Clarke P, Gray A, Legood R, Briggs A, Holman R. The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: results from the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS Study No. 65). *Diabet Med* 2003;20:442–450.
11. Shao JS, Cheng SL, Pingsterhaus JM, Charlton-Kachigian N, Loewy AP, Towler DA. Msx2 promotes cardiovascular calcification by activating paracrine Wnt signals. *J Clin Invest* 2005;115:1210–1220.
12. Maiellaro K, Taylor WR. The role of the adventitia in vascular inflammation. *Cardiovasc Res* 2007;75:640–648.
13. Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, Singh J, Alaveras A, Kalofoutis A. Inflammatory process in type 2 diabetes: The role of cytokines. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1084:89–117.
14. Carrington A, Abbott C, Griffiths J, Jackson N, Johnson S, Kulkarni J et al. Peripheral vascular and nerve function associated with lower limb amputation in people with and without diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2001;101:261–266.
15. Rajamannan N, Bonow R, Rahimtoola S. Calcific aortic stenosis: an update. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:254–262.
16. Rajamannan N, Subramaniam M, Rickard D, Stock S, Donovan J, Springett M et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003;107:2181–2184.
17. Moura L, Ramos S, Zamorano J, Barros I, Azevedo L, Rocha-Goncalves F et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:554–561.
18. Teo KK, Corsi DJ, Tam JW, Dumesnil JG, Chan KL. Lipid lowering on progression of mild to moderate aortic stenosis: meta-analysis of the randomized placebo-controlled clinical trials on 2344 patients. *Can J Cardiol* 2011;27:800–808.
19. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 2004;95:560–567.
20. Raggi P, James G, Burke SK, Bommer J, Chasan-Taber S, Holzer H, Braun J, Chertow GM. Decrease in thoracic vertebral bone attenuation with calcium-based phosphate binders in hemodialysis. *J Bone Miner Res* 2005;20:764–772.
21. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, Jahnen-Dechent W, Weissberg PL, Shanahan CM. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2857–2867.
22. Reynolds JL, Skepper JN, McNair R, Kasama T, Gupta K, Weissberg PL, Jahnen-Dechent W, Shanahan CM. Multifunctional roles for serum protein fetuin-a in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2920–2930.
23. 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* 2004;15:1943–1951.
24. Savica V, Bellinghieri G, Monardo P, Muraca U, Santoro D. An update on calcium metabolism alterations and cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease: questions, myths and facts. *J Nephrol* 2013;26:456–464.
25. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013;382(9900):1268–1277.
26. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, Murphy BF, Brealey JK, Mathew TH, Disney AP. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriolopathy. *Am J Kidney Dis* 1998;32:384–391.
27. Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, MacDonald AS. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin (“calciophylaxis”) in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35:588–597.
28. Wilmer WA, Magro CM. Calciophylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial* 2002;15:172–186.
29. Griethe W, Schmitt R, Jurgensen JS, Bachmann S, Eckardt KU, Schindler R. Bone morphogenic protein-4 expression in vascular lesions of calciophylaxis. *J Nephrol* 2003;16:728–732.
30. Ahmed S, O'Neill KD, Hood AF, Evan AP, Moe SM. Calciophylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1267–1276.
31. Araya CE, Fennell RS, Neiberger RE, Dharnidharka VR. Sodium thiosulfate treatment for calcific uremic arteriolopathy in children and young adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1161–1166.
32. Meissner M, Kaufmann R, Gille J. Sodium thiosulphate: a new way of treatment for calciophylaxis? *Dermatology* 2007;214:278–282.
33. Brandenburg VM, Cozzolino M, Ketteler M. Calciophylaxis: a still unmet challenge. *J Nephrol* 2011;24:142–148.
34. Schurgers LJ, Spronk HM, Soute BA, Schiffers PM, DeMey JG, Vermeer C. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood* 2007;109:2823–2831.