

HODNOCENÍ KALCIOVÉHO SKÓRE U HEMODIALYZOVANÝCH PACIENTŮ

CALCIUM SCORING IN HAEMODIALYSED PATIENTS

původní práce

Kristýna Ohlídálová¹
Jan Mareš²
Jiří Ferda¹
Hynek Mírka¹
Jan Baxa¹

¹Radiodiagnostická klinika LF UK
a FN, Plzeň–Lochotín

²I. interní klinika FN, Plzeň–Lochotín

Přijato: 10. 8. 2007

Korespondenční adresa:

MUDr. Kristýna Ohlídálová
RDG klinika FN
Alej Svobody 80, 306 40 Plzeň
e-mail: ohlidalova@fnplzen.cz

Práce byla podpořena výzkumným
záměrem č. MSM 0021620819.

SOUHRN

Ohlídálová K, Mareš J, Ferda J, Mírka H,
Baxa J. Hodnocení koronárního kalciové-
ho skóre u hemodialyzovaných pacientů

Cíl. Vyšetřit kalciové skóre v souboru pa-
cientů s chronickým renálním selháním
řešeným hemodialýzou. Kalciové skóre
(CAS) hraje důležitou roli v hodnocení
kalcifikací na srdečních tepnách. Výsled-
kem kalciového skóre je Agatstonovo skó-
re, což je nezávislý faktor hodnotící riziko
kardiovaskulární příhody.

Metoda. Naše prospektivní studie zahr-
novala 72 hemodialyzovaných pacientů.
Všem pacientům jsme vyšetřili kostní den-
zitu (BMD) a kalciové skóre. Získané vý-
sledky Z-skóre byly srovnány s hladinami
intaktního parathormonu (iPTH), vápníku
(Ca), fosforu (P), kalciumfosfátového sou-
činu (CaxP), dále s délkou hemodialýzy,
podáváním vitaminu D a přítomností dia-
betes mellitus. Vyšetření bylo zopakováno
po roce a výsledky srovnány.

Výsledky. Zjistili jsme statisticky význam-
nou souvislost mezi velmi zvýšeným CAS
(velmi vysoké riziko kardiovaskulární pří-
hody) a zvýšenou hladinou fosforu ($p = 0,01$) a zvýšeným kalciumfosfátovým sou-
činem ($0,004$). Dále jsme prokázali enorm-
ní nárůst CAS během jednoho roku ($p = 0,0001$).

Závěr. Pacienti s chronickým renálním
selháním a poruchou kalcium-fosfátové-
ho metabolismu jsou ohroženi vznikem
ektopických kalcifikací. Kalciové skóre je
nezávislým faktorem hodnotícím riziko
kardiovaskulární příhody.

Klíčová slova: kalciové skóre – hemodialý-
za – chronické renální selhání.

SUMMARY

Ohlídálová K, Mareš J, Ferda J, Mírka H,
Baxa J. Calcium scoring in haemodialy-
sed patients

Aim. To perform calcium scoring (CAS) in
a group of patients with chronic renal failu-
re treated by hemodialysis. CAS is playing
an important role in screening for corona-
ry artery calcification. The result of CAS is
Agatston score, an independent factor for
increased cardiovascular mortality rate.

Method. Our study was performed in
a group of 72 hemodialysis patients. All
patients underwent computed tomography
examination of the bone mineral density
and calcium scoring. Detected values of
Z-score and CAS were correlated with levels
of intact parathormone (iPTH), calcium
(Ca), phosphorus (P), calciumphosphorus
product (CaxP), duration of hemodialysis,
vitamin D treatment and history of diabe-
tes mellitus. The tests were repeated after
one year and the results were compared.

Results. Correlation between increased
CAS (very high risk of cardiovascular mor-
tality) and increased levels of phosphorus
($p = 0.01$) and increased calciumphospho-
rus product ($p = 0.004$) was statistically
significant. There was a significant increase
of CAS within one year ($p = 0.0001$).

Conclusion. Patients with chronic renal
failure and disorders of calcium-phospha-
te metabolism are threatened by ectopic
calcification deposits. Calcium scoring is
an independent factor for assessment of
increased cardiovascular mortality rate.

Key words: calcium scoring – haemodialy-
sis – chronic renal failure.



Obr. 1. EKG triggering – synchronizace vyšetření se srdeční akcí
Fig. 1. ECG triggering – synchronization with cardiac action



Obr. 2. Plánování vyšetření CAS
Fig. 2. Planning of CAS examination

ÚVOD

Cílem naší studie bylo vysledovat možnou souvislost mezi hodnotou kalciového skóre (CAS), stupněm mineralizace skeletu (Z-skóre), hladinami intaktního parathormonu (iPTH), vápníku (Ca), fosforu (P), kalciumfosfátového součinu (CaxP) a délkou hemodialýzy. Předpokládali jsme, že na stupni kardiovaskulárního rizika se podílí mediokalcinóza srdečních tepen, a tedy hodnotu kalciového skóre lze považovat i za výraz stupně ektopických kalcifikací, které provází změnu kalciumfosfátového metabolismu. Dále jsme chtěli zjistit vliv diabetes mellitus a léčbu vitaminem D na CAS. Studie byla schválena lokální etickou komisí.

MATERIÁL A METODA

Studie byla zahájena v roce 2005 a kontrolní vyšetření bylo provedeno po 12 měsících v roce 2006. Do našeho souboru bylo v roce 2005 zařazeno 72 hemodialyzovaných pacientů; bylo zde 40 mužů a 32 žen. Průměrný věk v souboru byl 65,4 let v rozpětí 40–92 let. Průměrná délka hemodialýzy byla 43,3 měsíců v rozpětí 5–180 měsíců. Na hemodialýzu docházeli cyklicky třikrát až čtyřikrát v týdnu. Ve skupině bylo přítomno 33 pacientů s diabetes mellitus typu 2. Šest pacientů mělo srdeční bypass (CABG). Dva pacienti měli provedenu

náhradu aortální chlopně. Jeden pacient měl zaveden trvalý kardiostimulátor (TKS). V roce 2006 se soubor zmenšil o 18 pacientů, 6 žen a 12 mužů. Příčiny chronického renálního selhání nemocných jsou uvedeny v tabulce 1, příčiny vyřazení ze souboru v roce 2006 v tabulce 2.

Vyšetření CAS bylo provedeno v roce 2005 na přístroji Somatom Sensation 16 (Siemens, Forchheim, SRN). Během roku 2005 došlo k výměně výpočetního tomografu, takže soubor pacientů z roku 2006 byl vyšetřován na přístroji Somatom Sensation 64 (Siemens, Forchheim, SRN). Vyšetřovací parametry se však nezměnily, takže provedená vyšetření byla srovnatelná.

Kalciové skóre bylo prováděno ihned po vyšetření kostní denzity, které bylo součástí studie a bylo prováděno na stejném přístroji. Nebylo zapotřebí měnit polohu pacienta. Vyšetřovaný pacient byl pouze napojen na elektrody elektrokardiografu (EKG), které umožňují synchronizaci vyšetření se srdeční akcí pacienta. Tato synchronizace se nazývá EKG triggering. Data se nabírají během srdeční diastoly, tedy mezi vlnou T a P na EKG záznamu (obr. 1). Synchronizace vyšetření se srdeční akcí je nutná proto, aby nedocházelo k falešnému nadhodnocení objemu kalcifikovaného plátu.

Rozsah vyšetření byl plánován z předozadního topogramu hrudníku od úrovně oblouku hrudní aorty po brániční oblouky (obr. 2). Vyšetřovací parametry jsou uvedeny v tabulce 3.

Tab. 1. Příčiny renálního selhání v souboru

Tab. 1. Causes of renal failure in our patients group

	Počet pacientů
diabetes mellitus	28
tubulointersticiální nefrit	21
glomerulonefrit	12
polycystické ledviny	4
nefroskleróza	4
fokální segmentální glomeruloskleróza	1
rychle progredující glomerulonefrit	1
tumor	1

Tab. 2. Příčiny vyřazení při kontrolním vyšetření v roce 2006

Tab. 2. Causes of the patient's elimination from control examination in the year 2006

Příčina	Počet (18 pacientů)
transplantace ledviny	4 (22,2 %)
nedostavil se	5 (27,8 %)
generalizace renálního karcinomu	1 (5,6 %)
seps	2 (11,0 %)
maligní arytmie	3 (16,7 %)
příčina úmrtí neznámá	3 (16,7 %)



Obr. 3. **Hrudkovité kalcifikace v ateromatózních plátech**
Fig. 3. **Nodular calcifications in atheromatous plaques**



Obr. 4. **Typický obraz mediokalcinózy – kalcifikace ve stěně srdeční tepny má „kolejnicovitý“ vzhled**
Fig. 4. **Typical mediocalcinosi – calcifications in the coronary artery wall have „tramline“ pattern**

Výsledkem tohoto vyšetření byla sada nativních transverzálních řezů v oblasti srdce a části horního mediastina, na kterých byly patrné kalcifikace na srdečních tepnách (obr. 3, 4).

Kalciové skóre bylo hodnoceno pomocí programu Ca scoring (Siemens, Forchheim, SRN). Program Ca scoring automaticky označil všechny zachycené voxely, které měly vyšší denzitu, než byl zvolený práh (threshold).

Jako prahovou hodnotu pro odlišení kalcifikací jsme používali 130 Hounsfieldových jednotek (HU). Tato hodnota má vyšší senzitivitu, ale nižší specifitu než nižší nastavení hladiny prahu. Při nastavení prahu na 130 HU je kofaktor, který je součástí výpočtu rizika kardiovaskulární příhody, roven jedné (pro hodnoty 130–199 HU má kofaktor hodnotu 1, pro 200–299 HU má hodnotu 2, pro 300–399 HU má hodnotu 3 a pro 400 HU a více má hodnotu 4).

Automatické označení pixelů, které splňují hladinu stanoveného prahu, je uvedeno na obrázku 5. Po automatickém označení všech pixelů s denzitou vyšší než 130 HU bylo nut-

no manuálně označit kalcifikace v průběhu srdečních tepen. Samostatně se označují kalcifikace v průběhu arteria coronaria dextra (RCA), hlavní kmen arteria coronaria sinistra (LM), ramus interventricularis anterior (LAD), ramus circumflexus (CX). Označení kalcifikací na srdečních tepnách je patrné z obrázku 6A, B. Manuálně označené kalcifikace byly analyzovány programem Ca scoring. Byl určen jejich počet, objem a obsah hydroxyapatitu v miligramech. Tyto hodnoty byly základem pro výpočet čtvrté hodnoty, Agatstonova skóre. Agatstonovo skóre se vypočítá jako součet plochy kalcifikací v součinu s kofaktorem (při thresholdu 130 HU je kofaktor roven jedné). Hodnota kalciového skóre, a tedy i Agatstonova skóre vyjadřuje stupeň kardiovaskulárního rizika (tab. 5)

Tab. 3. **Vyšetřovací parametry CAS**

Tab. 3. **CAS examination parameters**

kV	120
mAs	30
rotační čas	0,33 sec.
akvizice	30 x 0,6 mm
kolimace	0,6 mm
šířka řezu	3,0 mm
posun stolu	18,0 mm
kernel	B 35 f
CT DI vol	2,2 mGy
efektivní dávka pro muže	0,59 mSv
efektivní dávka pro ženy	0,81 mSv

Tab. 4. **Hodnocení CAS – riziko kardiovaskulární příhody**

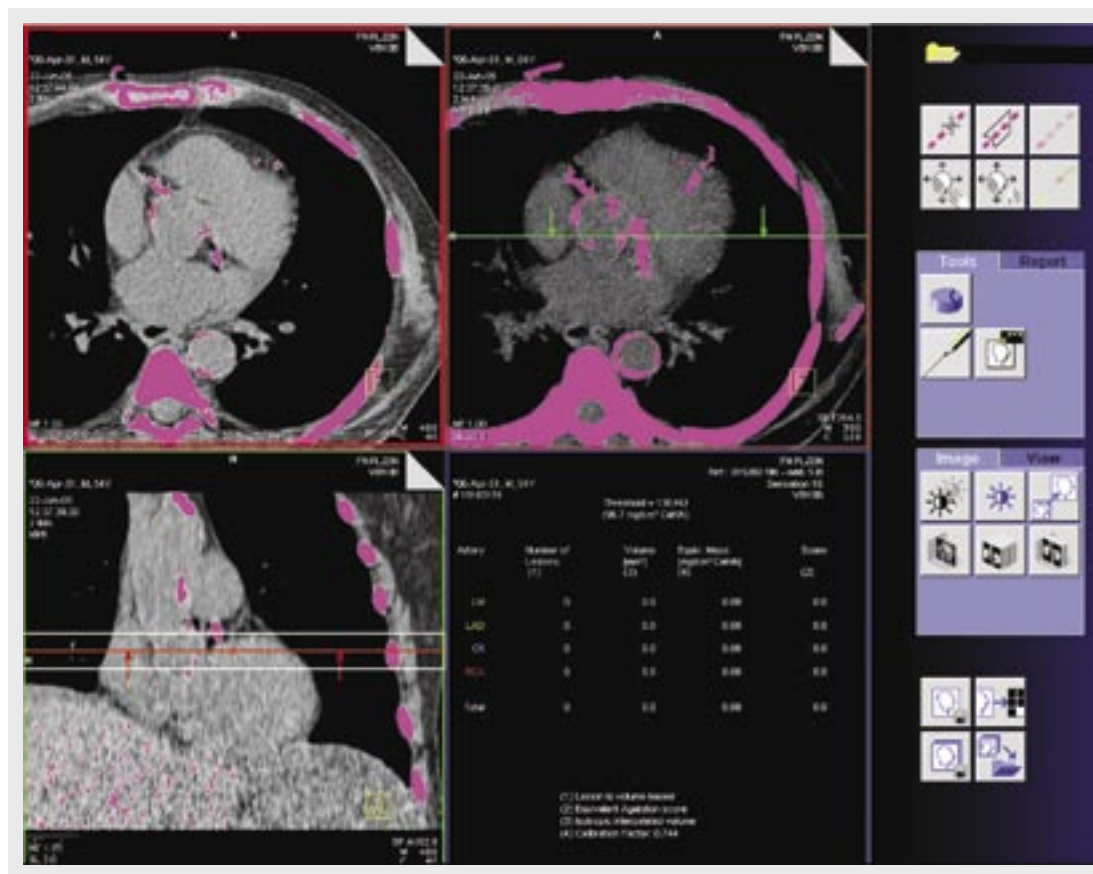
Tab. 4. **CAS evaluation – risk of cardiovascular occlusion**

Kalciové skóre	Kardiovaskulární riziko
0	velmi nízké riziko
1–10	nízké riziko
11–100	zvýšené riziko
101–400	vysoké riziko
401 a více	velmi vysoké riziko

Tab. 5. **Srovnání CAS rizikových skupin pacientů**

Tab. 5. **CAS comparison of high risk patient groups**

	Pacienti s diabetes mellitus	Pacienti s chlopenní vadou	Pacienti s chronickým renálním selháním a hemodialýzou
věk (rozmězí)	64,4 (42–79)	93 (57/36)	67,1 (48–82)
počet (muži/ženy)	67 (41/26)	65,4 (40–92)	72 (40/32)
Agatstonovo skóre	282	709	1570



Obr. 5. Ca skóre – hodnocení CAS

Fig. 5. Ca scoring – CAS evaluation

Hladiny iPTH, Ca a P byly průměry za rok a byly měřeny standartními laboratorními metodami.

VÝSLEDKY

Provedli jsme srovnání hodnot CAS s hladinami iPTH, Ca, P, CaxP, Z- skóre, dále s délkou hemodialýzy, výskytem diabetes mellitus a léčbou vitaminem D. Výsledky byly zaznamenány do krabicových grafů a statistická významnost byla zhodnocena pomocí studentova T-testu za použití softwaru Medcalc. Byla stanovena 1% hladina významnosti ($p = 0,01$), výsledky byly zaokrouhleny na jednu tisícinu. Výsledky jsou zaznamenány v grafech 1 až 8. Statisticky významná souvislost byla zjištěna pouze mezi CAS a zvýšenou hladinou fosforu ($p = 0,01$) a zvýšeným CaxP součinem ($p=0,004$).

Průměrná hodnota kalciového skóre byla 1570, tedy velmi vysoké riziko kardiovaskulární příhody, bylo zastoupeno v 69,4% případech. Předpokládali jsme, že se na tomto výsledku podílí z části i mediokalcinóza srdečních tepen. Proto jsme výsledky CAS našeho souboru srovnali v roce 2005 se skupinami dalších rizikových pacientů. Byli to pacienti s diabetes mellitus a pacienti s chlopenními vadami, kteří rovněž patří mezi rizikové skupiny a kteří mohou být indikováni k provedení vyšetření kalciového skóre. Věkový průměr, rozložení i podíl mužů i žen byl srovnatelný se sledovaným souborem hemodialyzovaných pacientů. Vyšetřovací protokol kalciového skóre se shodoval s vyšetřovacím protokolem souboru hemodialyzovaných pacientů v roce 2005. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 5. Ve skupině pacientů s chronickým renálním selháním byly hodnoty Agatstonova skóre až dvakrát vyšší než ve skupině pacientů s chlopenní vadou. Lze

tedy předpokládat, že kromě rizikových faktorů, které byly přítomny ve všech třech vyšetřených skupinách, se zřejmě ve skupině pacientů s chronickým renálním selháním uplatňovala i mediokalcinóza.

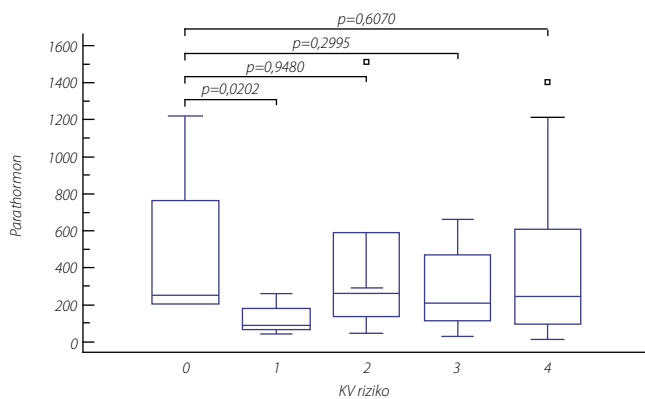
Pro podíl ektopických kalcifikací, tedy mediokalcinózy, která nemusí způsobovat okluze srdečních tepen, nepřímě svědčí i fakt, že pouze 6 pacientů ze souboru pacientů s chronickým renálním selháním mělo srdeční bypass.

Dále jsme srovnali hodnotu CAS zjištěného v roce 2005 a 2006. Medián CAS v roce 2005 byl 798, v roce 2006 byl medián CAS 1370. Srovnání CAS z roku 2005 a 2006 je uvedeno v grafu 9. Byl prokázán statisticky významný rozdíl mezi CAS z roku 2005 a 2006 daný výraznou progresí kalcifikací ($p = 0,0001$).

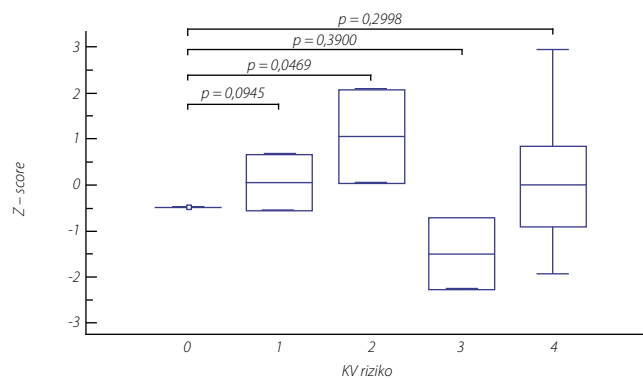
DISKUZE

U pacientů s chronickým renálním selháním, které je provázeno změnami v metabolismu vápníku a fosforu, je sice přítomna intimální ateroskleróza, ale častěji než v jiných rizikových skupinách je přítomna i mediokalcinóza tepen (1). Rozsah mediokalcinózy však nemusí korelovat se stupněm okluzivní aterosklerózy (2). Kalciové skóre nezobrazuje lipidní pláty, které jsou nejčastější příčinou náhlé srdeční příhody. Naopak pacient s pozitivní hodnotou CAS může mít negativní nález na koronarografii, což je zapříčiněno mediokalcinózou. Přesto lze předpokládat, že pacient mající velmi vysoké riziko kardiovaskulární příhody, bude mít i hemodynamicky významnou stenózu aspoň jedné srdeční tepny (3).

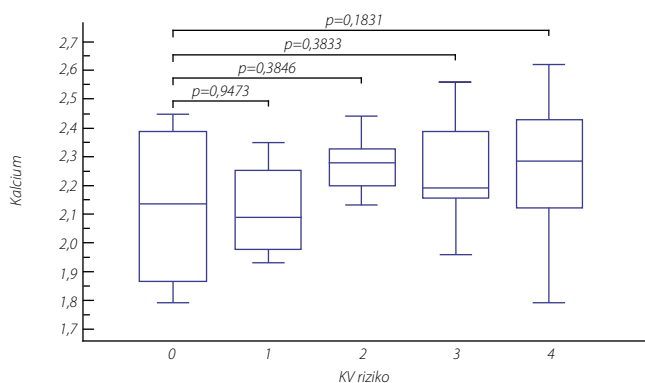
Změny v hladinách iPTH, vápníku, fosforu, které provází chronické renální selhání, mají vliv na kalcifikace na koro-



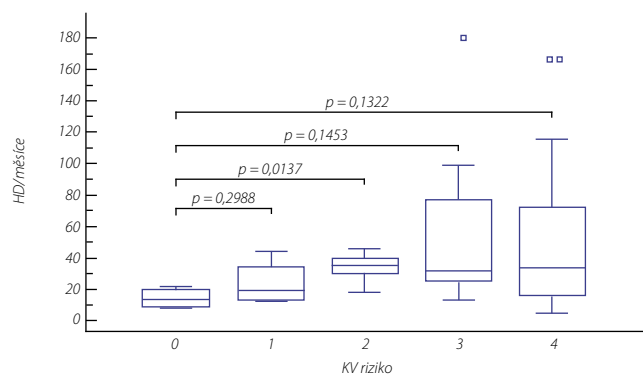
Graf 1. Souvislost CAS s hladinami iPTH
Graph 1. Relation of CAS with iPTH levels



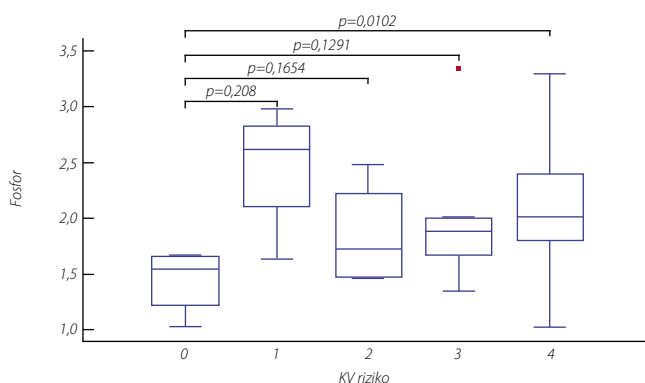
Graf 5. Souvislost CAS a Z – skóre BMD
Graph 5. Relation of CAS with Z – score of BMD



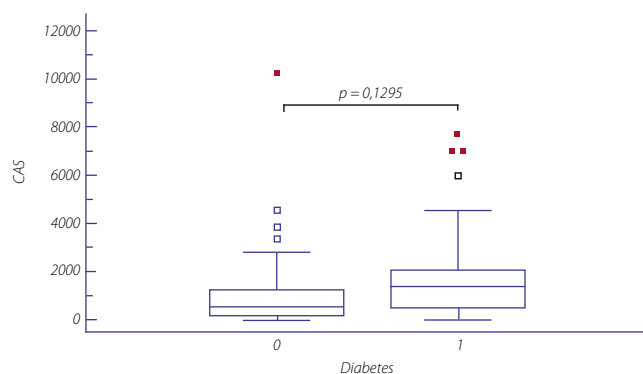
Graf 2. Souvislost CAS s hladinami sérového vápníku
Graph 2. Relation of CAS with calcium levels



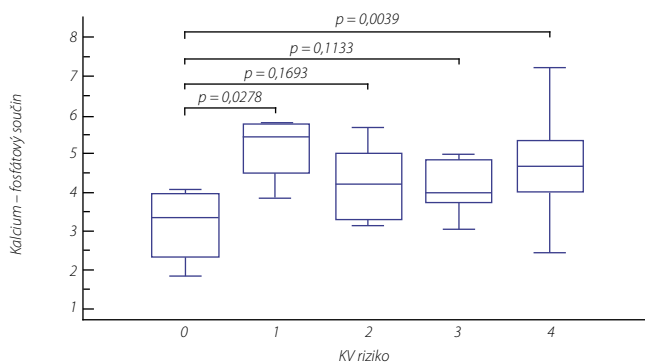
Graf 6. Souvislost CAS s délkou hemodialýzy
Graph 6. Relation of CAS with duration of hemodialysis



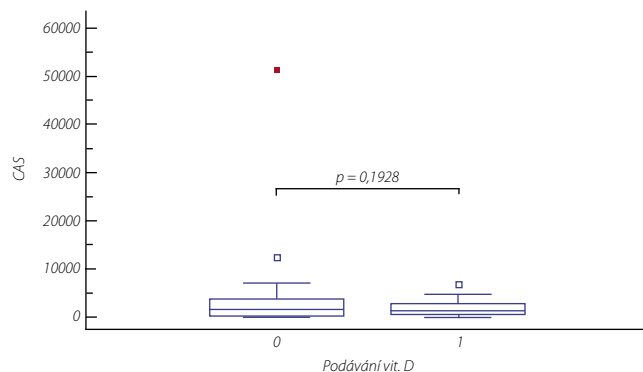
Graf 3. Souvislost CAS s hladinami sérového fosforu
Graph 3. Relation of CAS with phosphorus levels



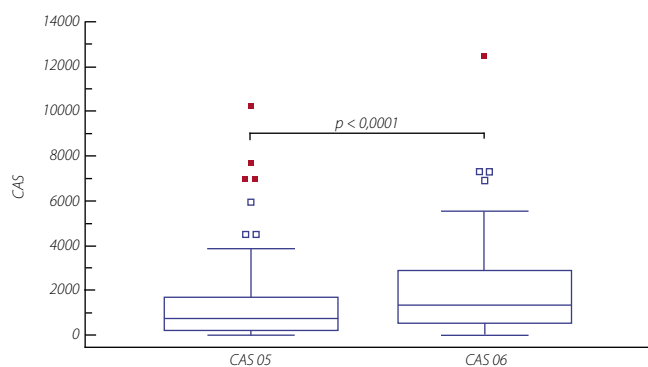
Graf 7. Souvislost CAS s diabetes mellitus (0 = pacienti bez diabetes mellitus, 1 = pacienti s diabetes mellitus)
Graph 7. Relation of CAS with diabetes mellitus (0 = patients without diabetes mellitus, 1 = patients with diabetes mellitus)



Graf 4. Souvislost CAS s kalciumfosfátovým součinem
Graph 4. Relation of CAS with calciumphosphate product



Graf 8. Srovnání kalciového skóre u pacientů se suplementací vitamínu D a bez suplementace vitamínu D
Graph 8. Comparison of CAS of patients with vitamin D supplementation and without vitamin D supplementation



Graf 9. Srovnání kalciového skóre z roku 2005 a 2006
Graph 9. Comparison of CAS from year 2005 and 2006

nárních tepnách, na srdečních chlopních i aortě a hypertrofii levé srdeční komory (4–6). PTH je jedním z hlavních regulačních mechanismů homeostázy vápníku a fosforu a významně se podílí na vzniku renální osteodystrofie (7). Spouštěcím mechanismem produkce PTH je hyperfosfatémie ze snížení glomerulární filtrace. Zvýšené hladiny fosforu tlumí resorpci vápníku ze střeva. Hyperfosfatémie dále prohlubuje hypokalcémii, protože tlumí resorpci vápníku i z renálních tubulů. Role fosforu v patogenezi renální kostní choroby a vzniku ektopických kalcifikací při zvýšeném kalciumfosfátovém součinu (CaxP součinu) je dosud nejméně prozkoumána (4, 8). Nové studie ukazují, že jeho úloha bude zřejmě významná zejména ve vztahu k ektopickým kalcifikacím, mediokalcinóze tepen a kalcifikacím na srdečních chlopních. Některé studie uvádí, že zvýšená hladina sérového fosforu může transformovat buňky hladké svaloviny ve stěně cév v buňky připomínající osteoblasty. Na aortální a mitrální chlopni jsou formace kostní a chrupavčité tkáně popisovány i z operačních nálezů po resekci chlopně. Hyperfosfatémie dále podporuje produkci tkáňových faktorů, které podporují mineralizaci v kostní tkáni (9,

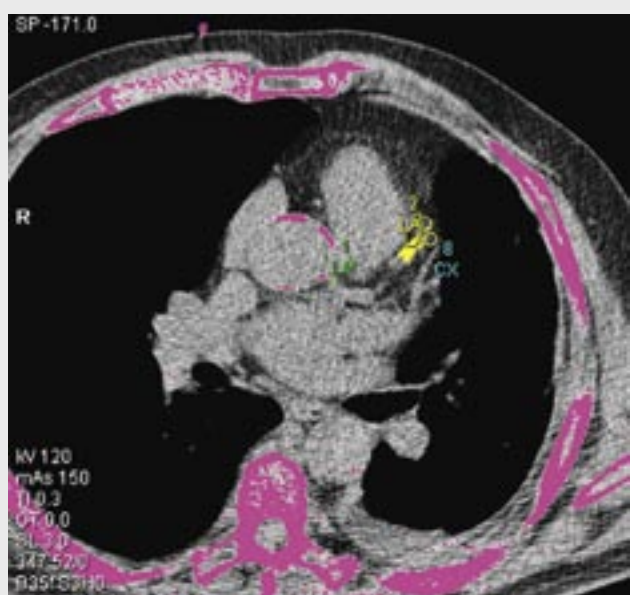
10). Nejedná se tedy jen o pasivní proces precipitace sloučenin vápníku a fosforu. Hyperfosfatémie je u pacientů s renálním selháním korigována kalcium bikarbonátem, jehož podávání však zvyšuje obsah vápníku v séru, tím opět i kalciumfosfátový součin, a tedy i CAS (11, 12).

U hemodialyzovaných pacientů, zejména v koincidenci s diabetes mellitus, roste podíl adynamické kostní choroby. Při adynamické kostní chorobě, kdy jsou přítomny nižší hladiny iPTH, má kost výrazně zpomalený metabolismus a má sniženu pufrovací schopnost pro vápník a fosfor, které se neukládají do kosti. Snížené hladiny iPTH a přítomnost diabetes mellitus jsou spojeny s vyšším výskytem vaskulárních kalcifikací (13). Substituce vitamínu D působí protektivně na kardiovaskulární systém (12, 14). V našem souboru jsme tuto souvislost však neprokázali.

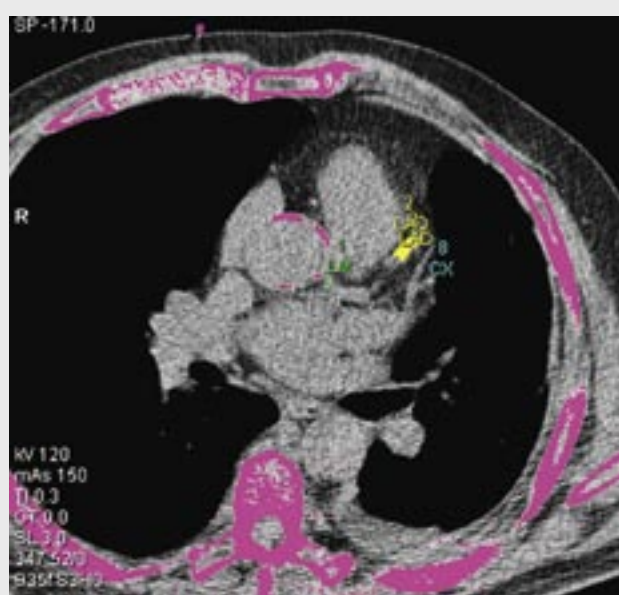
Prokázali jsme souvislost progresu kalcifikací na srdečním řečišti se zvýšenými hodnotami fosforu a kalciumfosfátového součinu. To se shoduje s literárními údaji, které dávají tyto hodnoty do souvislosti se zvýšeným výskytem kalcifikací na srdečních tepnách, chlopních i aortě (15–19).

Výrazná progresu kalcifikací na srdečních tepnách a chlopních je popisována i během relativně krátkého časového horizontu, jako byl jeden rok v našem výzkumu. Tyto studie se však zabývaly spíše vlivem léčby vazačů fosfátů (savelameru) (12). Další prospektivní studie prokázala progresi CAS o medián 300 během 3 let, nejednalo se však o hemodialyzované pacienty (20). V našem souboru byl medián progresu CAS 572 ($p = 0,0001$). Stejně významná progresu CAS ($p = 0,0001$) během pouhého jednoho roku, která je obsažena v naší práci, již ale popsána byla (21).

Zvýšení hladin sérového vápníku, fosforu, kalciumfosfátového součinu, změny hladin iPTH jsou spojovány se zvýšenou mortalitou pacientů (22). Naše studie však k tomu, abychom toto mohli posoudit (5), zahrnuje krátký časový úsek. Z výsledků vyplývá, že hemodialyzovaní pacienti mají enormně zvýšené Agatstonovo skóre. I ve srovnání s dalšími



▲ Obr. 6A



▲ Obr. 6B

Obr. 6A, B. Ruční označení kalcifikací na srdečních tepnách
Fig. 6A, B. Manual marking of coronary arteries calcifications

rizikovými skupinami pacientů s chlopenní vadou a diabetem měli pacienti s chronickým renálním selháním výrazně vyšší riziko kardiovaskulární příhody. Přesto ve sledované skupině mělo jen 6 pacientů CABG a během ročního sledování na kardiovaskulární příhodu zemřeli tři pacienti (16,7%). Lze tedy předpokládat, že na se výsledku podílí mediokalcinóza, která nemusí způsobovat stenózu tepen.

Vzhledem k tomu, že jsme neprokázali sovislost CAS s délkou hemodialýzy, stejně tak jako další autoři (23, 24), předpokládáme, že vznik kardiovaskulárních komplikací u hemodialyzovaných pacientů je multifaktoriální a jejich vznik je zřejmě třeba hledat již v období praedialýzy, kdy klesají renální funkce a jsou přítomny změny ve vnitřním prostředí (kalcium-fosfátovém metabolismu).

ZÁVĚR

Kalciové skóre je v diagnostice stupně kalcifikací na srdečních tepnách, chlopních a aortě nezastupitelné. Umožňuje zjistit stupeň rizika kardiovaskulární příhody v rizikových skupinách. V případě pacientů s chronickým renálním selháním je měření rozsahu kalcifikací a sledování jejich vývoje během historie onemocnění i ukazatelem tvorby ektopických kalcifikací, které provází změněný metabolismus vápníku a fosforu již od počátku renální insuficience. Pokud by bylo kalciové skóre použito v této indikaci, stalo by se nezávislým a snadno reprodukovatelným faktorem. Dlouhodobé hodnocení CAS by mělo dále přínos k posouzení vztahu CAS a mediokalcinózy a mortality pacientů s renálním selháním. Perspektivní je zřejmě zaměření výzkumu CAS do období před zahájením hemodialýzy.

LITERATURA

1. **Raggi P, Bommer J, Chertow GM.** Valvular calcification in hemodialysis patients randomized to calcium-based phosphorus binders or sevelamer. *J Heart Valve Dis* 2004; 13(1): 134–141.
2. **Ferda J.** CT angiografie. Praha: Galén 2004; 38–39.
3. **Lau G, Ridley L, Schieb M.** Coronary artery stenoses: Detection with calcium scoring, CT angiography, and both methods combined. *Radiology* 2005; 235: 415–422.
4. **Gallieni M, Cucciniello E, D'Amaro E, et al.** Calcium, phosphate, and PTH levels in the hemodialysis population: a multicenter study. *J Nephrol* 2002; 15(2): 165–170.
5. **Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L.** Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int* 2006; 70(2): 351–357.
6. **Zittermann A.** Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92(1): 39–48.
7. **Iwasaki Y, Yamato H, Nii-Kono T, et al.** Insufficiency of PTH action on bone in uremia. *Kidney Int* 2006; 102(Suppl): S34–S36.
8. **Cozzolino M, Gallieni M, Brancaccio D.** Vascular calcification in uremic conditions: new insights into pathogenesis. *Semin Nephrol* 2006; 26(1): 33–37.
9. **Coen G, Ballanti P, Balducci A.** Renal osteodystrophy: alpha-Heremans Schmid glycoprotein/fetuin-A, matrix GLA protein serum levels, and bone histomorphometry. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(1): 106–113.
10. **Mohler E, Gannon F, Reynolds C.** Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001; 103: 1522–1528.
11. **Coen G, Manni M, Mantella D, Splendiani G.** Can cardiovascular calcifications be prevented in chronic kidney disease? *G Ital Nefrol* 2006; 23(Suppl 34): S21–S25.
12. **Galassi A, Spiegel DM, Bellasi A, et al.** Accelerated vascular calcification and relative hypoparathyroidism in incident haemodialysis diabetic patients receiving calcium binders. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3215–3222.
13. **Merjanian R, Budoff M, Adler S.** Coronary artery, aortic wall, and valvular calcification in nondialyzed individuals with type 2 diabetes and renal disease. *Kidney Int* 2003; 64(1): 263–271.
14. **Shoji T, Nishizawa Y.** Effects of vitamin D on the cardiovascular system. *Clin Calcium* 2006; 16(7): 23–30.
15. **Allison M, Cheung P, Criqui M.** Mitral and aorticannular calcification are highly associated with systemic calcified atherosclerosis. *Circulation* 2006; 113: 861–866.
16. **Haydar Ali A., Hujairi Nabil M. A., Covic A.** Coronary artery calcification is related to coronary atherosclerosis in chronic renal disease patients: a study comparing EBCT-generated coronary artery calcium scores and coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19: 2307–2312.
17. **Mehrotra R.** Disordered mineral metabolism and vascular calcification in nondialyzed chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2006; 16(2): 100–118.
18. **Raggi P, Bellasi A.** Clinical assessment of vascular calcification. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14(1): 37–43.
19. **Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S.** Cardiac calcification in adult hemodialysis patients a link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *JACC* 2002; 39: 695–701.
20. **Shemesh J, et al.** Tracking Coronary Calcification by Using Dual-Section Spiral CT: A 3-Year Follow-up. *Radiology* 2000; 217: 461–465.
21. **Jung H, et al.** Inflammation, mineral metabolism and progressive coronary artery calcification in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(7): 1915–1920.
22. **Shaw L, Raggi P, Schisterman E.** Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 2003; 228: 826–833.
23. **Pecovnik B, et al.** Bone mineral density in patients beginning hemodialysis treatment. *Am J Nephrol* 2002; 22(1): 14–17.
24. **Russo D, et al.** Progression of coronary artery calcification in predialysis patients. *Am J Nephrol* 2007; 27(2): 152–158.