

Роль нарушений минерального и костного обмена в развитии и прогрессировании кардиальной и почечной патологии у больных с длительным течением сахарного диабета 1-го типа

М.С. БИРАГОВА^{1*}, С.А. ГРАЧЕВА¹, А.М. ГЛАЗУНОВА¹, Т.И. ДУБРОВСКАЯ², к.м.н. С.А. МАРТЫНОВ¹, к.м.н. О.В. МАНЧЕНКО¹, к.м.н. И.Н. УЛЬЯНОВА¹, А.В. ИЛЬИН¹, д.м.н. М.Ш. ШАМХАЛОВА¹, член-корр. РАМН М.В. ШЕСТАКОВА¹

The role of mineral and bone metabolism disorders in the development and progression of cardiac and renal pathology in the patients presenting with long-lasting type 1 diabetes mellitus

M.S. BIRAGOVA, S.A. GRACHEVA, A.M. GLAZUNOVA, T.I. DUBROVSKAYA, S.A. MARTYNOV, O.V. MANCHENKO, I.N. ULYANOVA, A.V. ILYIN, M.SH. SHAMKHALOVA, M.V. SHESTAKOVA

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) Минздрава РФ; ² факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Обследованы 96 пациентов с длительным (более 20 лет) сахарным диабетом 1-го типа (СД1) и разными стадиями (0—5) хронической болезни почек (ХБП), заместительная почечная терапия (ЗПТ) включала программный гемодиализ (ПГ) и трансплантацию почки (ТП). Наряду с общеклиническим обследованием оценивали показатели фосфорно-кальциевого обмена, определяли маркер кардиальной патологии (NT-proBNP) и степень кальцификации коронарных артерий с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца с вычислением индекса Agatston. По мере снижения функции почек отмечено нарастание уровня фосфора, паратгормона и FGF-23, дефицита витамина D (с наибольшим отклонением от референсных значений у лиц на ПГ, имеющих очень высокий риск сердечно-сосудистых событий). У пациентов после ТП с удовлетворительной функцией трансплантата указанные показатели находились на уровне больных с ХБП 0—4, что предполагает их нормализацию при адекватной ЗПТ у больных СД1. Прогрессирование сердечно-сосудистой патологии по мере снижения почечной функции проявлялось нарастанием NT-proBNP по мере увеличения длительности ХБП ($r=0,304$; $p<0,05$), снижения скорости клубочковой фильтрации ($r=-0,540$; $p<0,05$), наличием корреляционной связи с основными показателями минерального гомеостаза. Выраженность кальцификации коронарных артерий ассоциировалась с возрастом пациентов, длительностью СД1 и артериальной гипертензией. Высокий уровень индекса Agatston и наиболее выраженная гипертрофия левого желудочка у пациентов с ТП может отражать необратимость некоторых сердечно-сосудистых повреждений, несмотря на оптимальную ЗПТ и позитивную динамику фосфорно-кальциевого обмена и NT-proBNP. Таким образом, развитие и прогрессирование почечной дисфункции сопровождается нарушениями минерального и костного обмена, которые являются значимыми факторами прогрессирования кардиальной патологии — основной причины смертности данной когорты больных.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, нарушения минерального и костного обмена, кальцификация коронарных артерий.

The present study included a total of 96 patients with long-lasting type 1 diabetes mellitus (DM1) and early (0—5) stages of chronic renal disease (CRD). Replacement renal therapy (RRT) consisted of programmed hemodialysis (PHD) and kidney transplantation (KT). Routine clinical examination was supplemented by the assessment of phosphorous and calcium metabolism indices, measurement of cardiac pathology markers, and studies of coronary artery calcification with the use of multispiral computed tomography (MSCT) of the heart with the calculation of the Agatston score index. It was shown that the impairment of the renal function was accompanied by a rise in the phosphorus, parathormone, and FGF-23 levels, increased vitamin D deficiency (with a slight deviation of its levels from the reference values in the patients at high risk of cardiovascular events treated with PHD). In the patients who had undergone KT and showed fairly good function of the renal transplant, the above parameters were similar to those of the patients with stage 0—4 CRD which suggested their normalization in case of adequate RRT during DM1. The progress of cardiovascular pathology with the deterioration of the renal function was manifested as an increase of NT-proBNP levels in parallel to the duration of CRD ($r=0.304$; $p<0.05$), decrease of the glomerular filtration rate ($p=-0.540$; $p<0.05$), and their significant correlation with the main characteristics of mineral homeostasis. The degree of coronary artery calcification was related to the patients' age, duration of DM1, and severity of arterial hypertension. The high Agatston score index and pronounced left ventricular hypertrophy in the patients following KT are supposed to reflect the irreversible character of certain cardiovascular lesions persisting despite optimal RRT and positive dynamics of phosphorus and calcium metabolism and NT-proBNP levels. It is concluded that the development and progression of renal dysfunction are associated with the disturbances of mineral and bone metabolism that promote further progress of cardiovascular pathology that is the main cause of mortality among this cohort of patients.

Key words: diabetes mellitus, chronic renal disease, disturbances of mineral and bone metabolism, coronary artery calcification.

Последнее десятилетие ознаменовалось стремительным ростом числа больных, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ). Среди при-

чин развития терминальной почечной недостаточности лидирующую позицию во многих развитых странах занимает диабетическая нефропатия (ДН).

Нарушение функции почек определяет развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) и повышение риска преждевременной смерти у больных сахарным диабетом (СД). При ДН на стадии микроальбуминурии (МАУ) этот риск возрастает в 2–3 раза, а на стадии протеинурии (ПУ) — в 9–10 раз по сравнению с лицами без СД и патологии почек, сопоставимыми по полу и возрасту [1].

Механизмы развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у больных с хронической болезнью почек (ХБП) привлекают большое внимание [2, 3]. Возрастание риска развития и скорости прогрессирования неблагоприятных ССС при почечной дисфункции определило современную концепцию нефрокардиального синдрома [4]. Изучение механизмов формирования нефрокардиального синдрома у больных СД 1-го типа (СД1) весьма актуально, поскольку пациенты с длительным течением заболевания, в большинстве своем являясь людьми молодого и среднего возраста, не испытывают на себе традиционных возрастных факторов риска ССС и позволяют оценить относительно изолированное воздействие «почечных» факторов на формирование сердечно-сосудистой патологии.

В развитии сердечно-сосудистой патологии одну из ведущих ролей играют нарушения минерального и костного обмена (НМКО), неизбежно развивающиеся при ХБП — гиперфосфатемия, дефицит витамина D, вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), повышение уровня фактора роста фибробластов 23 (FGF-23), внекостная кальцификация. Многочисленные исследования [5–9] указывают на ключевую роль НМКО в формировании гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), резистентной к терапии анемии, атеросклеротического поражения сосудов и, как следствие, возрастании сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных с ХБП.

Гиперфосфатемия, развивающаяся в условиях недостаточной функции почек, является одним из факторов риска возрастания сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХБП [10–12]. Повышение сердечно-сосудистого риска при гиперфосфатемии отмечается не только у пациентов с ХБП и у лиц, получающих программный гемодиализ [6, 13, 14], но и у больных, имеющих сердечно-сосудистые заболевания без сопутствующей патологии почек [15], а также в общей популяции [16]. При гиперфосфатемии и повышении фосфорно-кальциевого произведения ($P \times Ca$) возрастает частота ишемической болезни сердца (ИБС), аритмий, сосудистой кальцификации. Имеются данные об ассоциации между величиной $P \times Ca$ и степенью сужения просвета общей коронарной артерии, между ГЛЖ и выраженностью гиперфосфатемии [6]. Один из наиболее неблагоприятных эффектов гиперфосфатемии — влияние на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, приводящее к изменению ее фенотипа по

типу костных клеток с экспрессией остеогенных протеинов и отложением везикул матрикса, содержащих кальций и фосфор. Эти везикулы образуют центры минерализации экстрацеллюлярного матрикса, что и обуславливает кальцификацию сосудов [17]. Гиперфосфатемия неизбежно приводит к развитию ВГПТ за счет увеличения продукции фосфатурического фактора FGF-23, ингибирования им 1α -гидроксилазы, вследствие чего подавляется синтез $1,25$ -дигидроксивитамина D [18]. Паратгормон (ПТГ) является одним из основных уремических кардиотоксинов, индуцирующих ГЛЖ [19]. Кроме того, при ВГПТ у больных с ХБП нередко развивается фиброз костного мозга, что повышает резистентность к терапии нефрогенной анемии, усугубляет состояние больных, ухудшает их прогноз [20].

Дефицит витамина D, сопровождающий почечную дисфункцию, ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью больных. Витамин D подавляет активность рениновой системы, благоприятно влияет на липидный обмен, обладает антипротеинурическим и нефропротективным эффектами, поэтому дефициту витамина D отводится важная роль в развитии артериальной гипертензии (АГ), ГЛЖ, прогрессировании почечной и сердечно-сосудистой патологии [21, 22].

Прогрессирование ХБП ассоциировано с повышением уровня FGF-23. Этот пептид с массой 32 кДа секретируется остеоцитами, остеобластами и остеокластами в ответ на гиперфосфатемию и повышение уровня кальцитриола [23]. У пациентов с ХБП и СД повышение уровня FGF-23 имеет прогностическое значение в отношении прогрессирования почечной дисфункции [24]. В общей популяции повышенный уровень FGF-23 ассоциирован с ССС [25], ГЛЖ [26], эндотелиальной дисфункцией [27] и атеросклеротическим поражением сосудов [28].

Таким образом, к традиционным факторам развития патологии сердечно-сосудистой системы у больных с почечной дисфункцией присоединяются специфические для ХБП НМКО, что обуславливает значительное возрастание неблагоприятных ССС и смертности пациентов.

Цель исследования — оценка роли НМКО в развитии и прогрессировании кардиальной и почечной патологии у больных с длительным течением СД1.

Материал и методы

В исследование были включены 96 пациентов (44 мужчины и 52 женщины), с длительным (более 20 лет) течением СД1 и разной степенью почечной дисфункции, проходивших стационарное лечение в Институте диабета ФГБУ ЭНЦ. Все пациенты проходили общеклиническое обследование, в рамках которого оценивали функцию почек (определение уровня креатинина и экскреции альбумина, расчет

скорости клубочковой фильтрации — СКФ по формуле MDRD), определяли показатели фосфорно-кальциевого обмена (уровни кальция, фосфора, $P \times Ca$, ПТГ, витамина D, FGF-23); исследовали один из основных маркеров кардиальной патологии — уровень предсердного натрийуретического пептида (NT-proBNP). Определение FGF-23 и NT-proBNP проводили путем иммуноферментного анализа с помощью стандартных наборов фирм «Biomedica» (NT-proBNP) и USCN (FGF-23). Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате SONOS 5500 («Agilent Technologist», США). Вычисляли индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) по формуле R. Devereux. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца была выполнена на 16-спиральном компьютерном томографе Somatom Emotion 16 («Siemens», Германия) с определением индекса Agatston (индекс кальциноза коронарных артерий) и прогноза развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий по шкале N. Wong.

Статистический анализ полученных данных производился при помощи статистического пакета Statistica («Version 8.0 StatSoft», США). Определяли медиану, 25-й и 75-й перцентили, средние значения, стандартные квадратичные отклонения. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали критерий Манна—Уитни.

Коэффициент корреляции определяли по методу Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Из 96 включенных в исследование пациентов 19 не имели признаков поражения почек (нормоальбуминурия, СКФ > 60 мл/мин/1,73 м²); у 77 пациентов имелась ХБП разной стадии: у 44 — стадии 1—4 и у 33 — стадии 5 (19 получали ЗПТ программным гемодиализом — ПГД, 14 находились в состоянии после трансплантации почки — ТП).

Клинико-лабораторные характеристики пациентов приведены в табл. 1.

Наиболее возрастные пациенты были в 1-й группе, а самые молодые — в 3-й группе. У 71% пациентов 1-й группы выявлялось АД > 130/80 мм рт.ст., что с учетом более старшего возраста могло иметь первичный характер. Статистически значимые различия между группами по длительности СД, АГ, уровню САД и ДАД, гликированного гемоглобина не наблюдались. Следует отметить превалирование лиц женского пола в группах с ХБП в отличие от пациентов 1-й группы. Важно подчеркнуть также, что у 100% пациентов 1-й группы имела место диабетическая ретинопатия (ДР) (преимуществен-

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики исследуемых пациентов (Ме [25; 75])

| Показатель | ХБП 0 (1-я группа) | ХБП 1—4 (2-я группа) | ХБП 5 ПГД (3-я группа) | ХБП 5 ТП (4-я группа) |
|---|-----------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Возраст, годы | 49,5 [38; 64] | 41 [31,5; 52] | 36,5 [33; 39] | 41 [39; 43] |
| Пол (муж/жен), % | 60/40 | 34,4/65,7 | 35,7/64,3 | 40/60 |
| ИМТ, кг/м ² | 24,5 [22,8; 27,1] | 23,3 [20,9; 27,5] | 21,9 [21,5; 23] | 21 [19,9; 23] |
| Длительность сахарного диабета (СД), годы | 28 [26; 42] | 27,5 [22; 30] | 25 [21; 31] | 27 [25; 29] |
| Длительность ХБП, годы | 0 | 8,5 [4; 15] | 12 [10; 17] | 12 [10; 13] |
| Длительность артериальной гипертензии, годы | 7 [4; 17] | 8,5 [5,5; 18] | 10 [8; 12] | 12 [12; 14] |
| Диабетическая ретинопатия (ДР), % | 100 | 96,7 | 100 | 100 |
| HbA _{1c} , % | 8,3 [7,9; 8,9] | 8,6 [7,4; 9,05] | 8,7 [7,8; 9,4] | 8,3 [6,95; 9,7] |
| Гемоглобин, г/л | 146,5 [140; 152] | 126,5 [109,5; 134,5] | 113,5 [103; 121] | 123 [104; 148] |
| Креатинин, мкмоль/л | 75,3 [73; 83] | 129,1 [78; 173] | 857,5 [623; 926] | 108,5 [91,2; 152] |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 80 [75; 97] | 60,5 [36,5; 84,5] | — | 71 [63; 77] |
| Альбуминурия, мг/л | 1,95 [1,4; 7] | 75,5 [9,6; 300] | — | 5,1 [2,3; 34,9] |
| Фосфор, ммоль/л | 1,12 [1,04; 1,18] | 1,23 [1,12; 1,44] | 1,97 [1,43; 2,09] | 1,19 [1,01; 1,38] |
| ПТГ, пг/мл | 21,6 [19,2; 36,2] | 40,5 [31,6; 77,4] | 284,7 [138,6; 457,3] | 58,5 [45,4; 68,8] |
| Витамин D, нг/мл | 17,5 [15,9; 20,6] | 15,2 [12,7; 17,4] | 8,9 [7,3; 12,4] | 17,6 [12,9; 18,8] |
| $P \times Ca$ | 2,5 [2,18; 3,04] | 2,9 [2,6; 3,3] | 4,5 [3,4; 4,9] | 3 [2,4; 3,5] |
| FGF-23, пг/мл | 21,7 [18,1; 49,6] | 36,3 [20,4; 70,3] | 119,3 [38,7; 138,1] | 32,7 [20,08; 53,7] |
| САД, мм рт.ст. | 130 [120; 140] | 132,5 [120; 140] | 140 [120; 150] | 130 [115; 135] |
| ДАД, мм рт.ст. | 80 [80; 80] | 80 [80; 90] | 90 [80; 95] | 75 [70; 85] |
| ИММЛЖ, г/м ² | 90,9 [83,3; 107] | 93,9 [77,6; 104,1] | 112,7 [91,3; 130,1] | 118,4 [104,8; 121,3] |
| Индекс Agatston | 0 [0; 20,5] | 0 [0; 105,6] | 0 [0; 125] | 29,5 [0,2; 60,6] |
| NT-proBNP, фмоль/л | 0 [0; 0,084] | 0 [0; 16,2] | 90,3 [50,04; 238,4] | 6,7 [0; 21,9] |

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ПТГ — паратгормон, $P \times Ca$ — фосфорно-кальциевое произведение, FGF-23 — фактор роста фибробластов 23, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, NT-proBNP — предсердный натрийуретический пептид.

но непролиферативная). У пациентов 3-й группы распространенность ДР также составляла 100%, однако у них отмечались более выраженные изменения, вплоть до терминальной стадии.

По мере прогрессирования ДН, проявляющейся снижением СКФ, нарастанием уровня креатинина и ПУ, отмечалось повышение уровня фосфора, $R \times Ca$, ПТГ, FGF-23, усугубление дефицита витамина D (рис. 1–5).

Следует отметить, что именно FGF-23 оказался наиболее чувствительным маркером ранней почечной дисфункции: его повышение (норма до 50 пг/мл) зафиксировано даже при СКФ >60 мл/мин/1,73 м², когда традиционные показатели фосфорно-кальциевого обмена еще оставались в пределах нормаль-

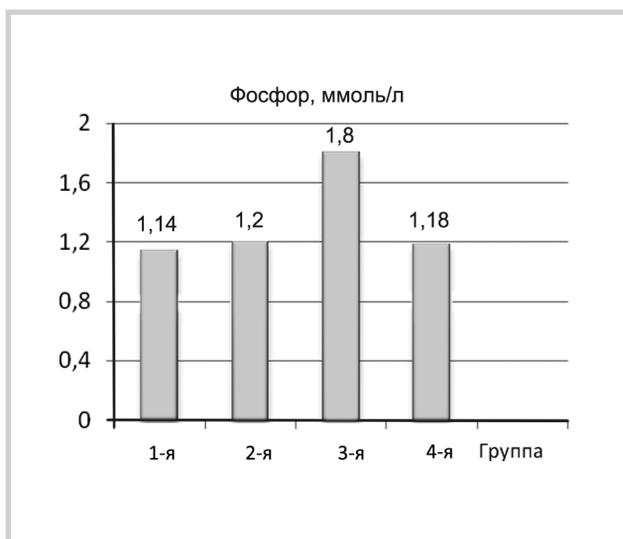


Рис. 1. Динамика уровня фосфора в зависимости от стадии ХБП.

$p_{1-3}=0,0035, p_{2-3}=0,002, p_{3-4}=0,003$.

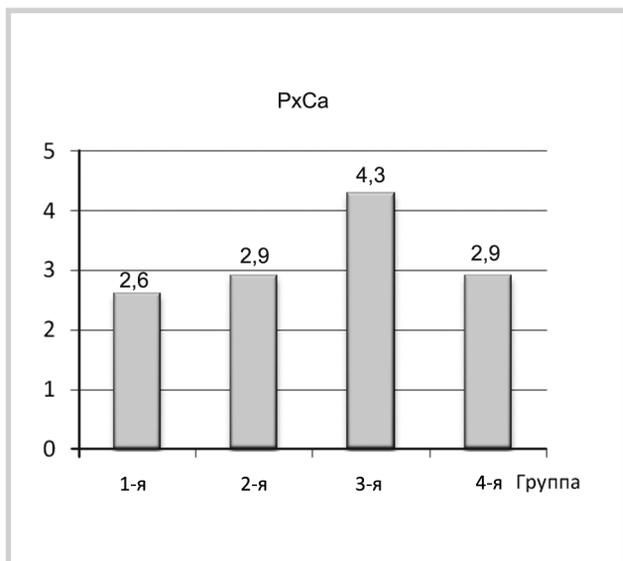


Рис. 2. Динамика значения $R \times Ca$ в зависимости от стадии ХБП.

$p_{1-3}=0,00018, p_{2-3}=0,0007, p_{3-4}=0,006$.

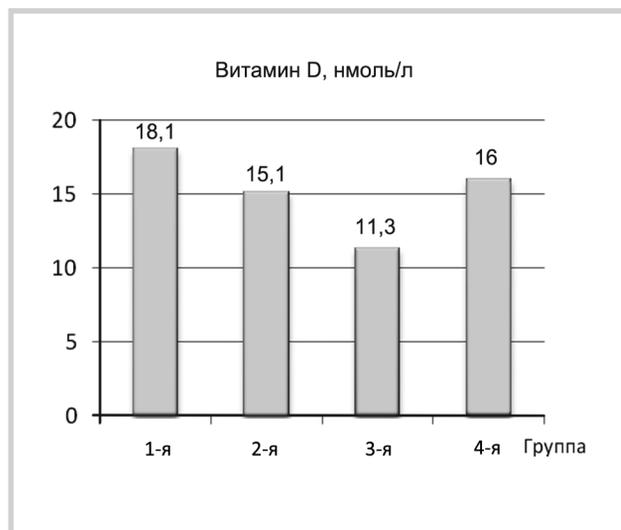


Рис. 3. Динамика уровня витамина D в зависимости от стадии ХБП.

$p_{1-2}=0,016, p_{1-3}=0,0028, p_{2-3}=0,0044, p_{3-4}=0,006$.

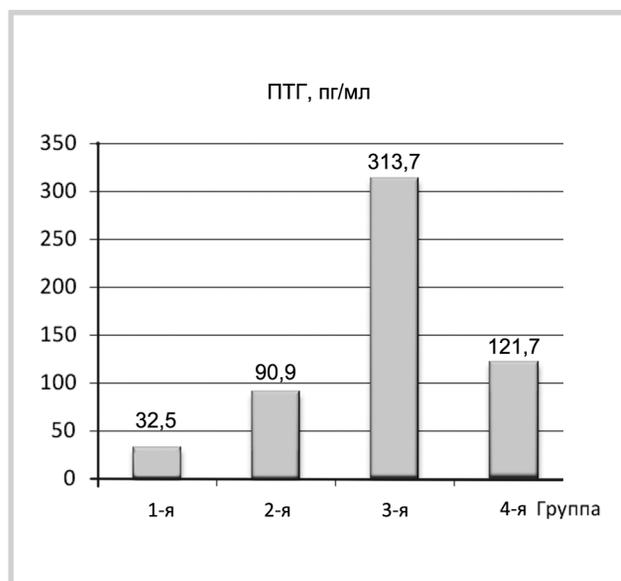


Рис. 4. Динамика уровня ПТГ в зависимости от стадии ХБП.

$p_{1-2}=0,0014, p_{1-3}=0,0035, p_{1-4}=0,03, p_{2-3}=0,00023, p_{3-4}=0,004$.

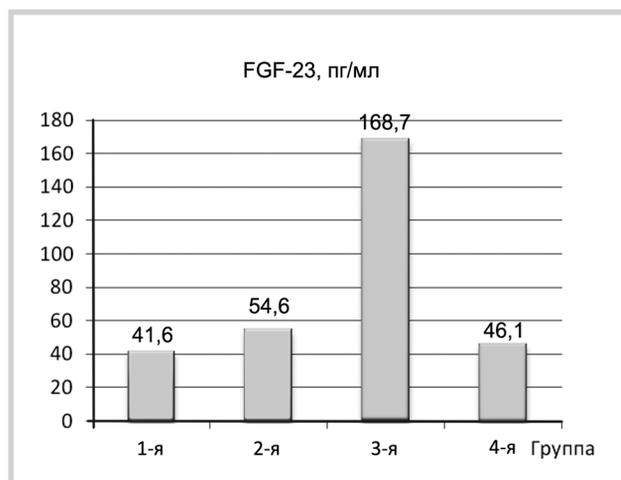


Рис. 5. Динамика уровня FGF-23 в зависимости от стадии ХБП.

$p_{1-3}=0,0028, p_{2-3}=0,0035, p_{3-4}=0,019$.

ных значений. Схожие данные, указывающие на FGF-23 в качестве самого раннего маркера развития ХБП, получены в исследовании [29]. Основной функцией FGF-23 является поддержание нормофосфатемии посредством увеличения фосфатурии и снижения продукции витамина D [30]. Именно за счет компенсаторного повышения уровня FGF-23 на ранних стадиях ХБП и обеспечивается поддержание оптимального уровня фосфора в крови [31]. Значимое повышение уровня FGF-23 и наиболее выраженные отклонения других показателей фосфорно-кальциевого обмена отмечались у пациентов, получающих ПГД, имеющих наибольший риск развития неблагоприятных ССС и смертности [32]. У лиц с трансплантированной почкой и удовлетворительной функцией трансплантата указанные показатели находились на уровне 1-й и 2-й групп, что предполагает их нормализацию при адекватной ЗПТ [33].

В мультицентровом проспективном исследовании Chronic Renal Insufficiency Cohort Study (CRIC) [34] уровень FGF-23 у пациентов с СД был выше, чем у пациентов без СД. Это связывали с подавляющим влиянием гипергликемии на костное ремоделирование, приводящее к стимуляции выработки исследуемого фактора [35]. Имеются также клинические и экспериментальные данные, свидетельствующие о ранних тубулярных повреждениях при СД (еще до развития МАУ и снижения СКФ) [36, 37]. Возможно, поэтому у пациентов с СД отмечается повышение уровня FGF-23 по сравнению с лицами без СД при сопоставимом уровне СКФ [38]. Пристальное внимание к FGF-23 обусловлено прогностической значимостью этого показателя в отношении развития и прогрессирования не только почечной, но и сердечно-сосудистой патологии, атеросклеротического процесса, а также выживаемости больных с ХБП, в том числе получающих ПГД [39—41].

Мы выявили положительную корреляцию между уровнем FGF-23 и длительностью ХБП ($r=0,28$; $p<0,05$), содержанием креатинина в крови ($r=0,27$; $p<0,05$) и уровнем ПТГ ($r=0,30$; $p<0,05$) и негативную — с СКФ ($r=-0,21$; $p<0,05$). Положительная корреляция этого показателя с выраженностью ДР

($r=0,26$; $p<0,05$), возможно, отражает общность патологических процессов, ответственных за развитие микрососудистых осложнений СД — содружественность прогрессирования ДН и ДР.

Усугубление дефицита витамина D наблюдалось по мере нарастания длительности ХБП ($r=-0,28$; $p<0,05$), повышения уровня ПТГ ($r=-0,62$; $p<0,05$), фосфора ($r=-0,48$; $p<0,05$), $P \times Ca$ ($r=-0,41$; $p<0,05$), креатинина сыворотки ($r=-0,54$; $p<0,05$), ПУ ($r=-0,32$; $p<0,05$), ГЛЖ ($r=-0,46$; $p<0,05$), САД ($r=-0,32$; $p<0,05$) (табл. 2).

Нами выявлено постепенное увеличение ИММЛЖ по мере нарастания почечной дисфункции. 1-я и 4-я группы значимо различались по этому показателю (рис. 6), что может указывать на необратимость ГЛЖ после ТП, несмотря на улучшение показателей фосфорно-кальциевого обмена.

Обнаружена положительная корреляция между ИММЛЖ и повышением уровня фосфора ($r=0,261$; $p<0,05$), $P \times Ca$ ($r=0,305$; $p<0,05$), уровнем ПТГ ($r=0,458$; $p<0,05$) и снижением уровня витамина D ($r=-0,461$; $p<0,05$). САД положительно коррелировало с уровнем фосфора ($r=0,281$; $p<0,05$) и ПТГ ($r=0,28$; $p<0,05$) и отрицательно — с уровнем витамина D ($r=-0,329$; $p<0,05$), что свидетельствует о непосредственном влиянии этих факторов на развитие и прогрессирование кардиоваскулярной патологии и в целом соответствует данным литературы [7, 8, 11, 14, 19—22]. Несмотря на сомнения в ведущей роли ПТГ в качестве маркера метаболических и гемодинамических нарушений, характерных для почечной недостаточности, мы получили данные о его значимой негативной связи с СКФ ($r=-0,77$; $p<0,05$), витамином D ($r=-0,62$; $p<0,05$) и позитивной связи с длительностью ХБП ($r=0,47$; $p<0,05$), уровнем фосфора ($r=0,51$; $p<0,05$), креатинина ($r=0,75$; $p<0,05$), ГЛЖ ($r=0,45$; $p<0,05$), а также с выраженностью ДР ($r=0,39$; $p<0,05$) и АГ ($r=0,34$; $p<0,05$).

Гипергликемия оказывает супрессивное влияние на секрецию ПТГ [42], что объясняет достаточно высокий риск развития адинамической костной болезни (АКБ) у больных СД1, получающих ПГД. Низкообменная остеодистрофия, развивающаяся при уровне ПТГ <150 пг/мл у пациентов, получаю-

Таблица 2. Зависимость показателей фосфорно-кальциевого обмена (r) от функции почек ($p<0,05$)

| Показатель | Фосфор | Витамин D | FGF-23 | $P \times Ca$ | ПТГ |
|------------------|-----------|-----------|-----------|---------------|-----------|
| Длительность ХБП | 0,170616 | -0,286520 | 0,281131 | 0,308165 | 0,477932 |
| СКФ | -0,561748 | 0,543662 | -0,212424 | -0,636169 | -0,775087 |
| $P \times Ca$ | 0,883418 | -0,404710 | 0,210539 | — | 0,531209 |
| Креатинин | 0,547081 | -0,543459 | 0,274158 | 0,618799 | 0,753240 |
| МАУ/ПУ | 0,288544 | -0,320469 | -0,091677 | 0,199906 | 0,346339 |
| ПТГ | 0,518200 | -0,620133 | 0,300620 | 0,531209 | — |
| Фосфор | — | -0,478779 | 0,157204 | 0,883418 | 0,518200 |
| Витамин D | -0,478779 | — | -0,092212 | -0,404710 | -0,620133 |
| FGF-23 | 0,157204 | -0,092212 | — | 0,210539 | 0,300620 |

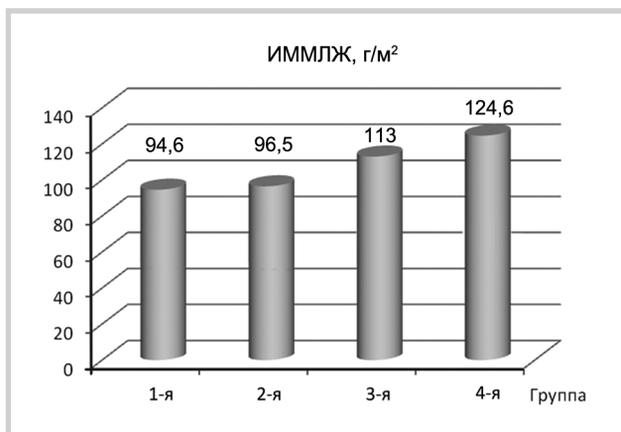


Рис. 6. Динамика ИММЛЖ по мере прогрессирования ХБП.
 $p_{1-4}=0,02$.

щих ЗПТ, ассоциирована с внекостной кальцификацией и смертностью больных [43, 44].

У пациентов, получавших ПГД, средний уровень ПТГ составил 313,6 пг/мл, что практически соответствует целевому значению ПТГ для данной категории больных. У 28,5% пациентов уровень ПТГ был меньше 150 пг/мл, 35,8% достигали целевых значений ПТГ, у 35,7% этот показатель превышал верхнюю границу референсного значения. Ассоциации между уровнем ПТГ и степенью кальцификации коронарных артерий выявлено не было.

Прогрессирование почечной дисфункции сопровождается развитием анемии, что обуславливается рядом факторов (дефицит железа, укорочение продолжительности жизни эритроцитов, дефицит продукции эритропоэтина — ЭПО, резистентность костного мозга к противоанемическим препаратам и т.д.) [45]. Частота встречаемости анемии у больных СД и ХБП достаточно высока. По данным исследования, проведенного в ФГБУ ЭНЦ [46], снижение уровня гемоглобина у больных СД1 и ХБП выявляется в 2,5 раза чаще, чем у больных СД1 без ХБП. Следует отметить, что частота анемии возрастает по мере снижения почечной функции и достигает 87,5% при СКФ 15—29 мл/мин/1,73 м². Анемия вносит весомый вклад в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП и СД. Имеются данные о связи между снижением уровня гемоглобина и прогрессированием ИБС, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), развитием ГЛЖ, увеличением риска госпитализации и смертности у больных с ХСН [47—49]. Среди механизмов прогрессирования сердечно-сосудистой патологии при анемии выделяют увеличение сердечного выброса и объемную перегрузку в условиях гипоксии [50]. В нашем исследовании была обнаружена отрицательная корреляция между содержанием гемоглобина и уровнем ПТГ ($r=-0,58; p<0,05$), фосфора ($r=-0,59; p<0,05$), $P \times Ca$

($r=-0,53; p<0,05$) и положительная — с уровнем витамина D ($r=0,54; p<0,05$). В литературе [9, 51, 52] также отмечается значение дефицита витамина D и ВГПТ в развитии анемического синдрома. Установлено, что высокий уровень фосфора в сыворотке ассоциируется со снижением уровня гемоглобина у больных, перенесших ТП. В нашем исследовании подобная ассоциация была выявлена для всей группы пациентов с разными стадиями ХБП.

В качестве маркера сердечно-сосудистой недостаточности нами исследовался уровень NT-proBNP. В литературе имеются данные о повышении NT-proBNP у пациентов с СД1 по мере нарастания альбуминурии [53], развития и прогрессирования поздних микро- и макрососудистых осложнений СД [54]. При обследовании 315 пациентов с СД2 и разными стадиями ХБП (от нормоальбуминурии до ПУ) было показано значение NT-proBNP как сильного независимого предиктора общей и сердечно-сосудистой смертности, в том числе у пациентов с безболевым вариантом ИБС [55].

В нашем исследовании получены данные, свидетельствующие о прогрессировании сердечно-сосудистой патологии по мере снижения почечной функции, что отражалось нарастанием уровня NT-proBNP по мере увеличения длительности ХБП ($r=0,304; p<0,05$), повышения уровня креатинина ($r=0,502; p<0,05$), снижения СКФ ($r=-0,540; p<0,05$). На принципиальное значение НМКО в патогенезе нефрокардиального синдрома указывает наличие положительной корреляции между уровнем NT-proBNP и основными показателями минерального гомеостаза: с FGF-23 ($r=0,429; p<0,05$), ПТГ ($r=0,497; p<0,05$), фосфора ($r=0,232; p<0,05$) и $P \times Ca$ ($r=0,324; p<0,05$) и отрицательной связи с уровнем витамина D ($r=-0,344; p<0,05$).

Нами выявлены статистически значимые различия в уровне NT-proBNP между исследуемыми группами; при этом наиболее выраженное различие отмечалось между 1-й и 3-й группами, подтверждающее наибольший риск ССС у лиц, получающих ПГД (рис. 7). В 4-й группе этот показатель был сопоставим с таковым в 1-й и 2-й группах, что можно рассматривать как позитивный результат ТП.

Доказано значение кальцификации коронарных артерий в качестве независимого фактора риска развития ИБС, сердечно-сосудистых катастроф [56, 57]. Среди факторов, влияющих на развитие и прогрессирование сосудистой кальцификации у пациентов с СД1, рассматриваются длительность СД, компенсация углеводного обмена, выраженность инсулинорезистентности (у женщин), индекс массы тела (ИМТ) [56, 58, 59]. С инсулинорезистентностью ассоциированы абдоминальное ожирение и дислипидемия, являющиеся независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Инсулинорезистентности отводится главенствующая

роль в развитии ИБС и кальцификации коронарных артерий у женщин с СД1 [60].

Ведущую роль среди причин развития и прогрессирования внекостной кальцификации, по данным международных исследований с участием лиц с первичной патологией [61–63], играет прогрессирование ХБП и гиперфосфатемия. В нашем исследовании выраженность кальцификации коронарных артерий ассоциировалась с возрастом пациентов ($r=0,41$; $p<0,05$); длительностью СД1 ($r=0,41$; $p<0,05$) и АГ ($r=0,35$; $p<0,05$), уровнем САД ($r=0,23$; $p<0,05$) и ИМТ ($r=0,36$; $p<0,05$). У пациентов с верифицированной ИБС ($n=11$) индекс Agatston закономерно превышал 100. Ожидаемой корреляционной связи между выраженностью сосудистой кальцификации и снижением СКФ, повышением уровня фосфора и креатинина, а также степенью компенсации углеводного обмена получено не было. Возможно, при интерпретации полученных данных необходимо учитывать проводимую комплексную терапию (фосфатбиндеры, препараты витамина D, антигипертензивные средства, антианемические средства, статины и др.). Особого внимания заслуживает высокий индекс Agatston у пациентов с трансплантированной почкой, что наряду с ГЛЖ может отражать необратимость некоторых кардиоваскулярных повреждений, несмотря на оптимальную ЗПТ и позитивную динамику фосфорно-кальциевого обмена и NT-proBNP. Более ранние (додиализные) сроки ТП могли бы улучшить эти показатели и общий прогноз пациентов.

Заключение

Высокая распространенность, быстрое прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, повышение общей и кардиоваскулярной смертности у больных СД1 и ХБП являются неоспоримым фак-

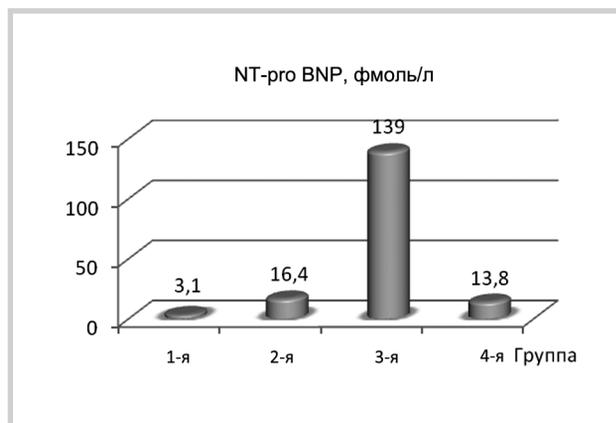


Рис. 7. Уровни NT-proBNP в исследуемых группах. $p_{1-3}=0,0009$, $p_{2-3}=0,001$, $p_{3-4}=0,01$.

том. Это может быть связано с воздействием дополнительных «почечных» факторов риска, которыми являются НМКО, потенцирующие развитие и прогрессирование АГ, ГЛЖ, анемии, кальцификации коронарных артерий. Обсуждаемой категории пациентов необходима своевременная диагностика и эффективная коррекция НМКО для улучшения прогноза и выживаемости.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова

Сбор и обработка материала — М.С. Бирагова, С.А. Грачева, А.М. Глазунова, Т.И. Дубровская, О.В. Манченко, И.Н. Ульянова, А.В. Ильин

Статистическая обработка данных — М.С. Бирагова

Написание текста — М.С. Бирагова

Редактирование — М.Ш. Шамхалова, С.А. Мартынов, М.В. Шестакова

ЛИТЕРАТУРА

1. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М: МИА 2009; 36–39; 376–388.
2. McCullough P.A., Steigerwalt S., Tolia K., Chen S., Li S., Norris K.C., Whaley-Connell A. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Data from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Curr Diabet Rep* 2011; 11: 1: 47–55.
3. Yamamoto S., Kon V. Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 3: 181–188.
4. Pateinakis P., Papagianni A. Cardiorenal Syndrome Type 4—Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease: Epidemiology, Pathogenesis and Management. *Intern J Nephrol* 2011; 8: doi:10.4061/2011/938651.
5. Волгина Г., Штендель В., Балкарова О., Ловчинский Е. Гиперфосфатемия при хронической болезни почек: современная стратегия коррекции. *Врач* 2012; 7: 19–23.
6. Милованова Л.Ю., Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Гиперфосфатемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХПН на хроническом гемодиализе. *Нефрол диал* 2002; 2: 4: 113–117.
7. Block G.A., Klassen P.S., Lazarus J.M., Ofsthun N., Lowrie E.G., Chertow G.M. Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208–2218.
8. Randon R.B., Rohde L.E., Comerlato L., Ribeiro J.P., Manfro R.C. The role of secondary hyperparathyroidism in left ventricular hypertrophy of patients under chronic hemodialysis. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 9: 1406–1416.
9. Mpio I., Boumendjel N., Karaaslan H., Arkouche W., Lenz A., Cardozo C., Cardozo J., Pastural-Thaumat M., Fouque D., Silou J., Attaf D., Laville M. Secondary hyperparathyroidism and anemia. Effects

- of a calcimimetic on the control of anemia in chronic hemodialysed patients. *Nephrol Ther* 2011; 7: 4: 229–236.
10. Schwarz S., Trivedi B. K., Kalantar-Zadeh K., Kovesdy C.P. Association of disorders in mineral metabolism with progression of Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 825–831.
 11. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 4: 607–617.
 12. Adeney K.L., Siscovick D.S., Seliger S.L., Shlipak M.G., Jenny N.S., Kestenbaum B.R. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2: 381–387.
 13. Kestenbaum B., Sampson J.N., Rudser K.D., Patterson D.J., Seliger S.L., Young B., Sherrard D.J., Andress D.L. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2: 520–528.
 14. Noordzij M., Korevaar J.C., Bos W.J., Boeschoten E.W., Dekker F.W., Bossuyt P.M., Krediet R.T. Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk: peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 9: 2513–2520.
 15. Tonelli M., Sacks F., Pfeffer M., Gao Z.H., Gurhan G. Relations between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 2627–2633.
 16. Dhingra R., Sullivan L.M., Fox C.S., Wang T.J., D'Agostino R.B. Sr., Gaziano J.M., Vasan R.S. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 2007; 167: 9: 879–885.
 17. Shanahan C.M., Crouthamel M.H., Kapustin A., Giachelli C. Arterial Calcification in Chronic Kidney Disease: Key Roles for Calcium and Phosphate. *Circulat Res* 2011; 109: 6: 697–711.
 18. Miyamoto K., Ito M., Kuwahata M., Kato S., Segawa H. Inhibition of intestinal sodium-dependent inorganic phosphate transport by fibroblast growth factor 23. *Therap Apher Dial* 2005; 9: 4: 331–335.
 19. Stróżycki P., Adamowicz A., Nartowicz E., Odrowaz-Sypniewska G., Włodarczyk Z., Manitius J. Parathormone, calcium, phosphorus and left ventricular structure and function in normotensive hemodialysis patients. *Renal Failure* 2001; 23: 115–126.
 20. Druke T.B., Eckardt K.U. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 5: 28–31.
 21. Boer R.A. Vitamin D and cardiovascular disease; a jack of all trades. *J Ren Angioten Aldoster Syst* 2011; 12: 2: 6123–6128.
 22. Li C.Y. Vitamin D: Roles in renal and cardiovascular protection. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21: 1: 72–79.
 23. Kurosu H., Ogawa Y., Miyoshi M., Yamamoto M., Nandi A., Rosenblatt K.P., Baum M.G., Schiavi S., Hu M.C., Moe O.W., Kuro-o M. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by Klotho. *J Biol Chem* 2006; 281: 10: 6120–6123.
 24. Titan S.M., Zatz R., Gracioli F.G., dos Reis L.M., Barros R.T., Jorgetti V., Moyses R.M. FGF-23 as a Predictor of Renal Outcome in Diabetic Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 241–247.
 25. Parker B.D., Schurgers L.J., Brandenburg V.M., Christenson R.H., Vermeer C., Ketteler M., Shlipak M.G., Whooley M.A., Ix J.H. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 640–648.
 26. Gutierrez O.M., Januzzi J.L., Isakova T., Laliberte K., Smith K., Collierone G., Sarwar A., Hoffmann U., Coglianese E., Christenson R., Wang T.J., deFilippi C., Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009; 119: 2545–2552.
 27. Mirza M.A., Larsson A., Lind L., Larsson T.E. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atheroscler Thrombol Vasc Biol* 2009; 205: 385–390.
 28. Mirza M.A., Hansen T., Johansson L., Ahlstrom H., Larsson A., Lind L., Larsson T.E. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3125–3131.
 29. Seiler S., Heine G.H., Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 114: Suppl: 34–42.
 30. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1427–1435.
 31. Isakova T., Wahl P., Vargas G.S., Gutiérrez O.M., Scialla J., Xie H., Appleby D., Nessel L., Bellovich K., Chen J., Hamm L., Gadegbeku C., Horwitz E., Townsend R.R., Anderson C.A., Lash J.P., Hsu C.Y., Leonard M.B., Wolf M. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79: 1370–1378.
 32. Heine G.H., Seiler S., Fliser D. FGF-23: The Rise of a Novel Cardiovascular Risk Marker in CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 8: 3072–3081.
 33. Economidou D., Dovas S., Papagianni A., Pateinakis P., Memmos D. FGF-23 Levels before and after Renal Transplantation. *J Transplantat* 2009; Article ID 379082, 5 pages doi:10.1155/2009/379082.
 34. Wahl P., Xie H., Scialla J., Anderson A.M., Bellovich K., Brecklin C., Chen J., Feldman H., Gutierrez O.M., Lash J., Leonard M.B., Negrea L., Rosas S.E., Anderson A.H., Townsend R.R., Wolf M., Isakova T. Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Group. Earlier Onset and Greater Severity of Disordered Mineral Metabolism in Diabetic Patients With Chronic Kidney Disease. On behalf of the chronic renal insufficiency cohort study group 4. *Diabet Care* 2012; 35: 994–1001.
 35. Samadifam R., Richard C., Nguyen-Yamamoto L., Bolivar I., Goltzman D. Bone formation regulates circulating concentrations of fibroblast growth factor 23. *Endocrinology*. 2009; 150: 4835–4845.
 36. Vaidya V.S., Niewczas M.A., Ficociello L.H., Johnson A.C., Collings F.B., Warram J.H., Krolewski A.S., Bonventre J.V. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with lower levels of urinary tubular injury biomarkers, kidney injury molecule-1, and N-acetylb-D-glucosaminidase. *Kidney Int* 2011; 79: 464–470.
 37. Singh D.K., Winocour P., Summerhayes B., Viljoen A., Sivakumar G., Farrington K. Are low erythropoietin and 1,25-dihydroxyvitamin D levels indicative of tubulo-interstitial dysfunction in diabetes without persistent microalbuminuria? *Diabet Res Clin Pract* 2009; 85: 258–264.
 38. Titan S.M., Zatz R., Gracioli F.G., Dos Reis L.M., Barros R.T., Jorgetti V., Moyses R.M. FGF-23 as a Predictor of Renal Outcome in Diabetic Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 241–247.
 39. Gutierrez O.M., Mannstadt M., Isakova T., Rauh-Hain J.A., Tamez H., Shah A., Smith K., Lee H., Thadhani R., Jüppner H., Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359: 584–592.
 40. Jean G., Terrat J.C., Vanel T., Hurot J.M., Lorriaux C., Mayor B., Chazot C. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2792–2796.
 41. Nangaku M., Eckardt K.U. Pathogenesis of renal anemia. *Semin Nephrol* 2006; 26: 4: 261–268.
 42. Sugimoto T., Ritter C., Morrissey J., Hayes C., Slatopolsky E. Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. *Kidney Intern* 1990; 37: 1522–1527.
 43. Brandenburg V.M., Floege J. Adynamic bone disease—bone and beyond. *NDT Plus* 2008; 3: 135–147.

44. *Cannata-Andia J.B., Roman-Garcia P., Hruska K.* The connections between vascular calcification and bone health. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3429—3436.
45. *Sim J.J., Lac P.T., Liu I.L., Meguerditchian S.O., Kumar V.A., Kujubu D.A., Rasgon S.A.* Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. *Ann Hematol* 2010; 89: 447—452.
46. *Шестакова М.В., Мартынов С.А.* Коррекция анемии у больных диабетической нефропатией: целевой уровень гемоглобина и сердечно-сосудистые осложнения. *Клин нефрол* 2010; 5: 29—33.
47. *Shah A.D., Nicholas O., Timmis A.D., Feder G., Abrams K.R., Chen R., Hingorani A.D., Hemingway H.* Threshold hemoglobin levels and the prognosis of stable coronary disease: two new cohorts and a systematic review and metaanalysis. *PLoS Med* 2011; 8: 5: 1—12.
48. *Astor B.C., Arnett D.K., Brown A., Coresh J.* Association of kidney function and hemoglobin with left ventricular morphology among African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 5: 836—845.
49. *Groenveld H.F., Januzzi J.L., Damman K., van Wijngaarden J., Hillege H.L., van Veldhuisen D.J., van der Meer P.* Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and metaanalysis *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 10: 818—827.
50. *Metivier F., Marchais S.J., Guerin A.P., Pannier B., London G.M.* Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 3: 14—18.
51. *Bpancaccio D., Cozzolino M., Gallieni M.* Hyperparathyroidism and Anemia in uremic subjects: A combined therapeutic approach. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 21—24.
52. *Kovesdy C.P., Mucsi I., Czira M.E., Rudas A., Ujaszazi A., Rosivall L., Kim S.J., Wolf M., Molnar M.Z.* Association of Serum Phosphorus Level With Anemia in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2011; 91: 875—882.
53. *Siebenhofer A., Ng L.L., Plank J., Berghold A., Hödl R., Pieber T.R.* Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Type 1 diabetic patients with and without diabetic nephropathy. *Diabet Med* 2003; 20: 7: 535—539.
54. *Grauslund J., Nybo M., Green A., Sjölie A.K.* N-terminal pro brain natriuretic peptide reflects long-term complications in type 1 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 2010; 70: 6: 392—398.
55. *Cosson E., Nguyen M.T., Pham I., Pontet M., Nitenberg A., Valensi P.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: an independent marker for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients. *Diabet Med* 2009; 26: 9: 872—879.
56. *Costacou T., Edmundowicz D., Prince C., Conway B., Orchard T.J.* Progression of Coronary Artery Calcium in Type 1 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 100: 10: 1543—1547.
57. *Folsom A.R., Kronmal R.A., Detrano R.C.* Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* 2008; 168: 1333—1339.
58. *Rodrigues T.C., Veyna A.M., Haarhues M.D., Kinney G.L., Rewers M., Snell-Bergeon J.K.* Obesity and Coronary Artery Calcium in Diabetes: The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study. *Diabet Technol Therap* 2011; 13: 991—996.
59. *Dabelea D., Kinney G., Snell-Bergeon J.K., Hokanson J.E., Eckel R.H., Ehrlich J., Garg S., Hamman R.F., Rewers M.* Effect of Type 1 Diabetes on the Gender Difference in Coronary Artery Calcification: a Role for Insulin Resistance? The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study. *Diabetes* 2003; 52: 2833—2839.
60. *Snell-Bergeon J.K., Hokanson J.E., Jensen L., MacKenzie T., Kinney G., Dabelea D., Eckel R.H., Ehrlich J., Garg S., Rewers M.* Progression of Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes. The importance of glycemic control. *Diabet Care* 2003; 26: 10: 2923—2928.
61. *Russo D., Corrao S., Miranda I., Ruocco C., Manzi S., Elefante R., Brancaccio D., Cozzolino M., Biondi M.L., Andreucci V.E.* Progression of coronary artery calcification in predialysis patients. *Am J Nephrol* 2007; 27: 152—158.
62. *Tuttle K., Short R.A.* Longitudinal relationships among coronary artery calcification, serum phosphorus, and kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1968—1973.
63. *Giachelli C.M.* The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int* 2009; 75: 890—897.