

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек

Бирагова М.С., Грачева С.А., Мартынов С.А.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Минеральные и костные нарушения (МКН) являются одним из проявлений хронической болезни почек (ХБП). Значимость МКН не ограничивается нарушениями только костного метаболизма. В настоящее время широко обсуждаются его внекостные проявления, такие как сосудистая кальцификация, анемия, артериальная гипертензия, увеличивающие смертность больных с ХБП. В связи с этим, ведется активный поиск и разработка новых подходов к коррекции МКН. Современные препараты способны не только нормализовать показатели фосфорно-кальциевого обмена, уровень паратиреоидного гормона, уменьшить морфологические изменения костной ткани, но и обладают кардио- и нефропротективными свойствами, что делает их препаратами выбора в лечении МКН при ХБП.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек, минеральные и костные нарушения, сосудистая кальцификация

Compromised calcium and phosphorus metabolism in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease

Biragova M.S., Gracheva S.A., Martynov S.A.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Disturbance of bone and mineral metabolism (BMM) is one of manifestations of chronic kidney disease (CKD), but its significance goes beyond bone disorders per se. Current discourse is as broad as to include vascular calcification, anemia and arterial hypertension, — conditions increasing mortality in patients with CKD. In this regard the active search for and development of novel approach to correction of BMM is under way. Apart from capacity to normalize calcium and phosphorus metabolism, parathyroid hormone secretion and to reduce morphologic alterations of bone tissue, modern therapeutic agents feature cardio- and renoprotective capabilities, which make them a treatment of choice for compromised BMM in CKD.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, chronic kidney disease, bone and mineral disorder, vascular calcification

Диабетическая нефропатия (ДН) является одной из основных причин ранней инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом (СД) и развивается в среднем у 40% больных СД 1 типа (СД1) [1]. По мере увеличения длительности течения СД1 увеличивается распространенность и тяжесть ДН. Так, по данным исследования, проведенного на базе ФГБУ ЭНЦ в 2007 г., у больных СД1 с длительностью заболевания более 20 лет нормоальбуминурия (НАУ) встречалась лишь в 27,6%, в то время как хроническая почечная недостаточность (ХПН) — у 41,9% [2]. Прогрессирование почечной недостаточности (ПН) у больных СД1 сопряжено с повышением риска общей и кардиоваскулярной смертности. Эта закономерность была продемонстрирована в 5-летнем исследовании, где у больных с НАУ общая смертность составляла 11%, доля кардиоваскулярной смертности — 7%, а у больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) показатель общей смертности достигал 71%, из которых 43% приходилось на долю кардиоваскулярных событий [3]. В 2005 г. эксперты International Diabetes Federation (IDF) приравнивали пациентов с СД1 в возрасте старше

30 лет по риску развития ишемической болезни сердца (ИБС) к больным СД 2 типа (СД2), а в случае наличия поражения почек — уже независимо от возраста [4]. Больные с СД1, получающие заместительную почечную терапию (ЗПТ) гемодиализом, имеют одинаковый риск кардиоваскулярной смертности с лицами в возрасте 80 лет и старше, в связи с тем, что снижение почечной функции вследствие развития ДН и сама процедура гемодиализа обеспечивают воздействие дополнительных факторов, ускоряющих и утяжеляющих сердечно-сосудистую патологию: гиперфосфатемия, дефицит витамина D, вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), анемия [5]. Для унификации диагностики и лечебно-профилактических мероприятий при хронической патологии почек, в том числе при СД, в 2002 г. в клиническую практику было введено предложенное Национальным почечным фондом США наднормативное понятие «Хроническая болезнь почек» (ХБП) [6]. ХБП подразумевает лабораторные и/или структурные отклонения, указывающие на наличие поражения почек, или, при их отсутствии, стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м² в течение трех месяцев и более.

Понятие ХБП особенно актуально для больных СД, так как позволяет своевременно определить стадию, тяжесть поражения почек, лечебно-диагностическую концепцию, оценить эффективность терапии, составить прогноз. Минеральные и костные нарушения (МКН) являются неотъемлемой составляющей частью ХБП. Современное понятие МКН при ХБП включает в себя один из следующих признаков или их комбинацию:

- отклонения в метаболизме кальция, фосфора, паратиреоидного гормона (ПТГ), витамина D;
- нарушения обмена кости, минерализации, объема, линейного роста или ее прочности;
- сосудистая или тканевая кальцификация [7].

СД1 характеризуется нарушением минерального и костного обмена, вне зависимости от функционального состояния почек. В 1948 г. Albright F. и Reifelhstein E.C. впервые предположили, что СД может самостоятельно приводить к снижению костной массы [8]. Позднее, в 1976 г., снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) было описано практически у 50% детей с СД1 [9]. Снижение МПКТ при СД1 характеризуется нарушением процессов ремоделирования кости. Главная роль в нарушении метаболизма костной ткани при СД принадлежит дефициту инсулина [10]. В норме инсулин стимулирует биосинтез белка, обладает анаболическим эффектом на метаболизм костной ткани и прямым стимулирующим влиянием на синтез коллагена, усиливает всасывание аминокислот и кальция в кишечнике, включение их в костную ткань, обеспечивает процесс дифференцировки остеобластов [11]. Абсолютный дефицит инсулина снижает выработку остеобластами коллагена и щелочной фосфатазы, необходимых для образования костного матрикса и его минерализации, уменьшает стимуляцию остеобластов, опосредованную через инсулиноподобные и другие факторы роста. Прямое влияние гипергликемии за счет конечных продуктов гликирования может усиливать резорбцию кости остеокластами; вследствие сниженной секреции инсулина может развиваться недостаток активных метаболитов витамина D, что влечет за собой снижение всасывания кальция в кишечнике и усиление секреции и активности ПТГ, создающие отрицательный баланс кальция в организме и усиливающие резорбцию костной ткани [12]. Кроме того, такие осложнения СД, как ретинопатия, полинейропатия, ведут к увеличению риска падений и вследствие этого к переломам костей. В исследованиях по изучению перестройки костной ткани при диабете было показано снижение массы костной ткани, уменьшение количества остеобластов и снижение их функциональной активности [13]. Было выявлено замедление биосинтеза и секреции коллагена I типа, сопровождающееся уменьшением объема остеоида, нарушение формирования минерального матрикса кости. В эксперименте на крысах было показано, что в телах позвонков при моделировании диабета значительно уменьшается объем трабекулярной сети, нарушаются процессы остеогенеза в области замыкательных пластинок. Имеются клинические и экспериментальные доказательства повышения резорбция костной ткани при СД [14].

Известно о супрессивном влиянии гипергликемии на секрецию ПТГ [15], что особенно актуально для больных СД1, получающих ЗПТ, так как у этой группы пациентов имеется высокий риск развития адинамической костной болезни (АКБ). В свою очередь, в исследовании, проведенном London G.M. и соавт., было показано, что наличие АКБ у пациентов с ТПН ассоциировано с выраженностью кальцификации артерий [16]. Сравнительное изучение состояния фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с СД1 и у лиц без нарушения углеводного обмена, сопоставимых по уровню СКФ (ХБП 3, 4), полу, возрасту продемонстрировало, что у пациентов с СД1 отмечались более высокие показатели фосфора, фосфорно-кальциевого произведения и выраженное снижение уровня витамина D [17].

Почки являются основным органом, регулирующим фосфорно-кальциевый гомеостаз. Прогрессирование ХБП оказывает влияние на реабсорбцию фосфора. Имеется прямая взаимосвязь между выраженностью гиперфосфатемии и степенью гипертрофии левого желудочка, между высоким фосфорно-кальциевым производением и частотой выявления гипертрофической кардиомиопатии [18]. Фосфор является наиболее значимым и изученным активатором сосудистой кальцификации. Внеклеточные фосфаты стимулируют минерализацию сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК) в зависимости от дозы и от времени воздействия путем увеличения потока фосфатов, что приводит к индукции факторов остеобластной дифференциации [19]. По данным исследования, больные с гиперфосфатемией ($>6,5$ мг/дл) имеют более высокий риск смерти в результате сердечно-сосудистых событий, в сравнении с пациентами, уровень фосфора которых был $<6,6$ мг/дл [20]. В исследовании The Spokane Heart Study было продемонстрировано, что высокий уровень сывороточного фосфора является независимым предиктором кальцификации коронарных артерий, которая, в свою очередь, была сравнима с традиционными факторами риска развития ИБС [21]. Имеются данные о негативном влиянии высокого уровня фосфора на сердечно-сосудистый прогноз у пациентов не только с ХБП, но и с сохранной функцией почек. В исследовании, включившем 290 пациентов с клиническими признаками ИБС и СКФ более 60 мл/мин/1,73 кг/м², была выявлена положительная корреляция между уровнем фосфора и выраженностью сосудистой кальцификации: уровень фосфора был выше у пациентов с индексом Agatstona больше 10 [22].

Помимо классических показателей минерального и костного обмена, таких как кальций, фосфор, ПТГ, витамин D, в настоящее время активно изучаются фосфатурические гормоны, прежде всего фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), действующий на молекулярном уровне с участием трансмембранного белка Klotho.

FGF-23 – пептид массой 32 кДа, секретируемый остеocytes, остеобластами и остеокластами в ответ на гиперфосфатемию и повышение уровня кальцитриола [23]. FGF-23 реализует свое действие посредством связи с FGF-рецептором (FGFR1, FGFR3, FGFR4) и ко-

рецептором Klotho [24]. У экспериментальных крыс, лишенных Klotho, развивались фенотипические признаки преждевременного старения, атеросклероз, остеопороз, гиперфосфатемия, внекостная кальцификация сосудистой стенки и других тканей [25]. Гиперфосфатемия, обусловленная снижением массы функционирующих нефронов, оказывает стимулирующее влияние на синтез и секрецию ПТГ, является одним из основных стимулов секреции FGF-23 остеоцитами [26]. FGF-23 ингибирует реабсорбцию фосфора в проксимальных канальцах, увеличивая его клиренс, а также снижает синтез кальцитриола и, как следствие, повышает синтез ПТГ [27]. У больных СД с ДН на стадии протеинурии выявлена прямая корреляционная связь между уровнем FGF-23 и прогрессированием ХБП [28]. По данным эпидемиологических исследований, повышенный уровень FGF-23 имел ассоциацию со смертностью у пациентов, получающих ЗПТ программным гемодиализом [29, 30]. Кроме того, в общей популяции населения повышенный уровень FGF-23 ассоциирован с сердечно-сосудистыми событиями [31], гипертрофией миокарда левого желудочка [32], эндотелиальной дисфункцией [33] и атеросклеротическим поражением сосудов [34].

Выявлено, что FGF-23 помимо почечной ткани воздействует на околощитовидные железы (ОЩЖ), активируя митоген-активную протеинкиназу (MARK), которая снижает синтез и секрецию ПТГ [35].

Повышение уровня FGF-23 и снижение числа функционирующих нефронов приводят к снижению уровня альфа-1 гидроксилазы, фермента, участвующего в синтезе кальцитриола – активного метаболита витамина D [36]. Снижение уровня кальцитриола приводит к нарушению всасывания кальция в кишечнике, снижению уровня кальция в крови, компенсаторному повышению секреции ПТГ [37], что является причиной ВГПТ у больных с ХБП. Среди внекостных негативных эффектов ПТГ следует отметить нарушение метаболизма кардиомиоцитов, что приводит к прямому повреждающему действию на миокард, усугублению атеросклеротических изменений, активацию фибробластов [38].

ВГПТ вызывает не только развитие ренальной остеодистрофии, но и играет значимую роль в патогенезе кальцификации сосудов и мягких тканей и увеличивает уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на более поздних стадиях ХБП [39].

При ХБП кальцификация в основном встречается не только в меди сосудистой стенки, что приводит к повышению ригидности сосудистой стенки, артериального давления и скорости пульсовой волны. Интимальной кальцификации артерий часто предшествует атеросклеротическое поражение [40]. В результате кальцификации гладкомышечные клетки фенотипически измененной сосудистой стенки теряют свою сократительную способность. Сосудистые осложнения часто предшествуют костным изменениям, которые развиваются позже [41]. Особенности развития и прогрессирования сосудистой кальцификации у пациентов с СД1 с поражением почек по сравнению с группой контроля (сопоставимой

по уровню СКФ без нарушений углеводного обмена) были продемонстрированы в работе Stavroulopoulos A. и соавт. В 2-летнее исследование было включено 103 пациента (49 больных с СД1). Авторы показали, что распространенность кальцификации коронарных артерий была выше в группе с СД1 при первичном обследовании (73% против 46%, $p=0,005$) и через 2 года (80% против 50%, $p=0,002$); степень прогрессирования кальцификации коронарных артерий была значимо выше у пациентов с СД1. При оценке выраженности кальцификации коронарных артерий у пациентов с СД1 индекс коронарного кальция (индекс Agatston) в 60% случаев был более 100, 1/3 из которых имели индекс более 400, в то время как в группе контроля индекс больше 100 имели лишь 20% обследуемых [17]. Результаты исследования показали, что больные СД1 имели более высокую вероятность прогрессирования и тяжесть кальцификации коронарных артерий.

Важную роль в развитии кальцификации артерий играет дефицит ингибиторов кальцификации. фетуин-А – молекула, которая ингибирует образование кристаллов гидроксиапатита. Имеется корреляция между снижением уровня фетуина-А и повышением смертности больных на гемодиализе и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [42]. Остеопротегерин (ОПГ) также участвует в подавлении сосудистой кальцификации. Исследования на мышах, нокаутных по ОПГ, показали развитие у них кальцификации аорты, почечных артерий и остеопороза [43]. В вышеупомянутом исследовании Stavroulopoulos A. и соавт. уровень фетуина-А в группе с СД1 был значимо ниже, чем в группе контроля ($p=0,003$).

В последнее время активно изучается концепция о возможной обратимости кальцификации сосудов. В эксперименте на животных моделях было показано, что применение высоких доз витамина К приводило к регрессу кальцифицирующего медиасклероза, вызванного антагонистами витамина К (варфарин) [44].

Среди костных морфогенетических протеинов BMP-7 (bone morphogenetic proteins-7) ассоциирован со снижением сосудистой кальцификации. В экспериментах на мышах, получавших BMP-7 с пищей, показано снижение экспрессии сосудистого остеокальцина [45].

Существует определенная взаимосвязь между снижением массы костной ткани и степенью прогрессирования сосудистой кальцификации, что было показано в исследовании, проведенном на 193 пациентах, получающих ЗПТ программным гемодиализом. Кальцификация аорты у гемодиализных пациентов наблюдалась чаще, чем в общей популяции (79% по сравнению с 37,5%), а ее тяжесть прогрессировала по мере увеличения продолжительности лечения гемодиализом. Наблюдалась связь между возрастом и продолжительностью гемодиализа и распространенностью остеопоротических переломов позвонков [46]. Аналогичные данные были получены в исследовании Matias P.J. и соавт., где была показана высокая распространенность кальцификации сосудов среднего и мелкого калибра у пациентов с множественными переломами позвоночника [47]. Выявлена взаимосвязь между снижением МПКТ, сосудистой кальцификацией

и переломами, независимо от возраста больного [48].

Своевременная коррекция МКН при ХБП является важным компонентом в профилактике развития кардиальных осложнений у больных с сосудистой кальцификацией. Современная терапия гиперфосфатемии при ХПН включает в себя низкофосфорную диету и применение фосфат-биндеров, что позволяет поддерживать показатели фосфорно-кальциевого обмена и уровень ПТГ в пределах целевых значений, установленных K/DOQI. Наиболее часто используются препараты на основе кальция: кальция карбонат и кальция ацетат. Однако их применение недопустимо у диализных пациентов при гиперкальциемии и уровне ПТГ ниже 130 пг/мл [49].

В настоящее время все большее предпочтение в лечении фосфорно-кальциевых нарушений отдается фосфат-биндерам, не содержащим кальция. В Российской Федерации зарегистрирован севеламер гидрохлорид – синтетический препарат, не содержащий кальция, обладающий высоким индексом связывания фосфатов. По данным многих исследований, помимо гипофосфатемического действия, севеламер снижает не только ригидность сосудистой стенки, но и уровень липопротеидов низкой плотности [50], замедляет развитие атеросклероза и кальцификации сосудов [51], сокращает частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, аритмии) [52], тем самым снижая общую смертность пациентов. Имеются данные о снижении уровня гликированного гемоглобина, FGF 23, маркеров оксидативного стресса у больных СД с ХБП на фоне приема севеламера [53]. Таким образом, севеламер демонстрирует высокую эффективность, безопасность, существенное повышение качества жизни и выживаемость пациентов.

Уровень ПТГ, наряду с гиперфосфатемией, также требует регулярного мониторинга, своевременной коррекции и поддержания в пределах целевых значений у больных с ХБП. Широко применяемыми и доступными препаратами в лечении ВГПТ являются активные метаболиты витамина D, хотя наряду с эффективным снижением уровня ПТГ применение высоких доз препаратов сопряжено с риском развития гиперфосфатемии, стимуляцией сосудистой кальцификации, что значительно ограничивает их применение [54].

Кальцимитетики являются принципиально новым лекарственным средством лечения ВГПТ. Кальцимитетики I типа прямо активируют кальциевые рецепторы (препараты, содержащие ионы Ca^{2+} и Mg^{2+}). Кальцимитетики II типа обуславливают положительную аллостерическую модуляцию паратиреоидных рецепторов кальция (CaR), повышая их чувствительность к внеклеточному кальцию, вследствие чего секреция ПТГ подавляется [55]. Кальцимитетик цинакальцет (ЦК) применяется для лечения ВГПТ у диализных больных с 2003 г. в мире, с 2008 г. – в Российской Федерации.

Эффекты ЦК обусловлены повышением чувствительности CaR на кальций крови, который является основным ингибитором секреции ПТГ, что приводит

к снижению его уровня в крови, уменьшению резорбции костной ткани, сывороточной концентрации кальция и фосфора [56]. По данным многих исследований, на фоне приема ЦК отмечался регресс гиперплазии паращитовидных желез, что снижало потребность в оперативном лечении по поводу ВГПТ. При оценке эффектов ЦК на костную ткань выявлено повышение МПКТ в проксимальном отделе бедренной кости, а также уменьшение выраженности фиброзного остеоита [57, 58, 59].

В исследовании EVOLVE (Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events), с участием 3883 диализных больных лечение ЦК продемонстрировало снижение числа госпитализаций по поводу неблагоприятных кардиоваскулярных событий и риска смертности [60], что было обусловлено снижением прогрессирования сосудистой кальцификации [61], выраженности артериальной гипертензии, вследствие прямого вазодилатирующего эффекта, а также подавления секреции ренина. Имеются данные о повышении эффективности противоанемического лечения человеческим рекомбинантным эритропоэтином (рчЭПО), снижении резистентности к рчЭПО, улучшении контроля анемии у пациентов, получающих ЗПТ на фоне терапии ЦК [62].

Прогрессирование ХБП сопровождается неуклонным снижением уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитриола). Низкий уровень кальцитриола ассоциирован с высокой распространенностью неблагоприятных кардиоваскулярных событий и смертности не только у пациентов с ХБП, но и в общей популяции [63]. Физиологические эффекты витамина D разнообразны и не ограничиваются только классическим воздействием на фосфорно-кальциевый обмен и ПТГ. Так, известно о супрессивном действии витамина D на секрецию ренина, что рассматривается в качестве основного механизма его кардио- и нефропротективного действия [64, 65]. Подобные результаты были получены в исследовании VITAL у пациентов с ДН на фоне приема парикальцитола (активатора рецептора витамина D) в дозе 2 мкг/сут. Отмечалось снижение выраженности альбуминурии, ассоциированное с понижением уровня АД и повышением СКФ, предположительно за счет витамин D-опосредованной супрессии ренина [66].

Основные эффекты кальцитриола осуществляются посредством взаимодействия с рецептором витамина D (VDR), обладающим высокой аффинностью и специфичностью [67]. Активация vdr ингибирует синтез промоторов (коллаген I типа, костный морфогенный протеин (BMP2) [68] и повышает продукцию ингибиторов кальцификации (матрикс-gla-протеин, фетуин-а, остеоонтин и коллаген IV типа) [69]. Благодаря этим свойствам кальцитриол получил широкое применение в терапевтической практике. Однако, наряду с неоспоримыми положительными эффектами, кальцитриол повышает сывороточные концентрации общего кальция, фосфора и, соответственно, кальций-фосфорное произведение. В связи с этим, в последние годы в лечении МКН-ХБП все большее предпочтение отдается селективным активаторам VDR (парикальцитол). Парикальцитол, в отличие

от неселективных активных метаболитов витамина D, не повышает уровень фосфора и реже приводит к гиперкальциемии, вне зависимости от применяемой дозы, уменьшает костную резорбцию, при этом отмечается эффективное снижение ПТГ, сопоставимое с действием кальцитриола [70]. Парикальцитол демонстрирует длительный стабильный контроль секреции ПТГ у больных, резистентных к терапии кальцитриолом [71]. В исследовании, проведенном на мышах с индуцированной ХБП, получавших гиперфосфатное питание, на фоне применения парикальцитола в течение 3 недель наблюдалось повышение сывороточной и мочевой концентрации Klotho, фосфатурии, уменьшение гиперфосфатемии и повышение FGF-23 в крови, а также повышение ингибитора кальцификации остеопонтина в меди аорты [72]. Кроме того, на экспериментальных моделях были показаны антиоксидантный и нефропротективный эффекты парикальцитола при контраст-индуцированной нефропатии [73].

Комплексный терапевтический подход к лечению МКН при ХБП с использованием современных лекарственных препаратов позволит улучшить не только контроль показателей фосфорно-кальциевого обмена, но и предотвратить развитие инвалидизирующих и опасных для жизни осложнений.

Выраженность и особенности развития МКН при ХБП у больных СД1 обусловлены снижением почечной функции в условиях хронической гипергликемии, которая сама по себе является фактором нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза и костного метаболизма. Таким образом, больные СД1, в большинстве случаев имеющие истинно диабетическое поражение почек, составляют группу высокого риска развития МКН, кардиоваскулярной патологии и смертности, что определяет актуальность проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с рукописью.

Список литературы

- Maslova OV, Suntsov YI. Epidemiology of diabetes mellitus and microvascular complications. *Diabetes mellitus*. 2011;(3):6-11.
- Shestakova MV, Dedov II. *Sakharnyy diabet i khronicheskaya bolezn' pochk*. Moscow: MIA; 2009. P.39.
- Allen KV. Microalbuminuria and mortality in long-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 (8): 2389-2391.
- The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011 Dec; 94(3):322-332. doi:10.1016/j.diabres.2011.10.040
- Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine R.J, Bouter LM, Stehouwer CD. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int*. 2002 Oct;62(4):1402-1407.
- Patel SS, Kimmel PL, Singh A. New clinical practice guidelines for chronic kidney disease: a framework for K/DOQI. *Semin Nephrol*. 2002 Nov;22(6):449-458.
- Moe S. KDIGO is the registered mark of the kidney disease: Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 2006; 69:1945-1953.
- Albright F, Reifstein EC. Bone development in diabetic children: a roentgen study. *Am J Med Sci*. 1948; 174:313-319.
- Levin ME, Boisseau VC, Avoili LV. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes. *N Engl J Med*. 1976 Jan 29;294(5):241-245.
- Brown SA, Sharpless J. Osteoporosis: an under-appreciated complication of diabetes. *Clin. Diabetes*. 2004;(22):10 - 20. doi: 10.2337/diaclin.22.1.10
- Belykh OA, Kochetkova OA. Sostoyanie kal'tsiy-fosforogo obmena u bol'nykh sakharnym diabetom 1 tipa. *Osteoporoz i osteopatii*. 2005;(1):12-15.
- Chechurin RE, Ametov AS. *Sakharnyy diabet I tipa i osteoporoz (obzor literatury)*. *Osteoporoz i osteopatii*. 1999;(1): 2-5.
- Nagasawa T. Bone histomorphometric osteopenia induced by ovariectomy or diabetes mellitus in rat. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi*. 1995 Sep;69(9):699-707.
- Santiago JV, McAlister WH, Ratzan SK, Bussman Y, Haymond MW, Shackelford G, Weldon VV. Decreased cortical thickness & osteopenia in children with diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977 Oct;45(4):845-848.
- Sugimoto T, Ritter C, Morrissey J, Hayes C, Slatopolsky E. Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. *Kidney Int*. 1990 Jun;37(6):1522-1527.
- 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 Jul;15(7):1943-1951.
- Stavroulopoulos A, Porter CJ, Pointon K, Monaghan JM, Roe SD, Cassidy M. Evolution of coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease Stages 3 and 4, with and without diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Aug;26(8):2582-2589.
- Milovanova LU, Nikolaev AY, Milovanov US. Hyperphosphatemia as a cardiovascular risk factor in chronic renal failure (CRF) patients treated with haemodialysis. *Nephrologia I dializ*. 2002; 4(2):113-117.
- Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*. 2000 Sep 29;87(7):E10-17.
- Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the Coronary Artery Calcium Score to Predict Coronary Heart Disease Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2004 Jun 28;164(12):1285-1292.
- Tuttle K, Short RA. Longitudinal relationships among coronary artery calcification, serum phosphorus, and kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(12):1968-1973.

22. Cancela AL, Santos RD, Titan SM, Goldenstein PT, Rochitte CE, Lemos PA, Reis LM, Gracioli FG, Jorgetti V, MoysPus RP. Phosphorus Is Associated with Coronary Artery Disease in Patients with Preserved Renal Function. *PLoS One*. 2012;7(5):e36883.
23. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. Cloning and characterization of FGF 23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 May 22;98(11):6500-6505.
24. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, Baum MG, Schiavi S, Hu MC, Moe OW, Kuro-o M. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by Klotho. *J Biol Chem*. 2006 Mar 10;281(10):6120-6123.
25. Naveh-Many T, Silver J. Regulation of parathyroid hormone gene expression by hypocalcemia, hypercalcemia, and vitamin D in the rat. *J Clin Invest*. 1990 Oct;86(4):1313-1319.
26. Komaba H, Fukagawa M. FGF23: a key player in mineral and bone disorder in CKD. *Nefrologia*. 2009;29(5):392-396. DOI: 10.3265.
27. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, Sirkis R, Naveh-Many T, Silver J. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*. 2007 Dec;117(12):4003-4008.
28. Titan SM, Zatz R, Gracioli FG, dos Reis LM, Barros RT, Jorgetti V, MoysFos RM. FGF-23 as a Predictor of Renal Outcome in Diabetic Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Feb;6(2):241-247.
29. Gutierrez OP, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Juppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2008 Aug 7;359(6):584-592.
30. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, 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 Sep;24(9):2792-2796.
31. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C, Ketteler M, Shlipak MG, Whooley MA, Ix JH. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: *Ann Intern Med*. 2010 May 18;152(10):640-648.
32. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collierone G, Sarwar A, Hoffmann U, Coglianese E, Christenson R, Wang TJ, deFilippi C, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009. 119(19): 2545-2552.
33. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis*. 2009. 205(2):385-390.
34. Mirza MA, Hansen T, Johansson L, Ahlstrm H, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Oct;24(10):3125-3131.
35. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, Iwasaki H, Iida A, Shiraki-Iida T, Nishikawa S, Nagai R, Nabeshima YI. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997 Nov 6;390(6655):45-51.
36. Juppner HB. Parathyroid Hormone. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999.
37. Koch Nogueira PC, David L, Cochat P. Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2000 Apr;14(4):342-346.
38. Nishimura M, Tsukamoto K, Tamaki N, Kikuchi K, Iwamoto N, Ono T. Risk stratification for cardiac death in hemodialysis patients without obstructive coronary artery disease. *Kidney Int*. 2011 Feb;79(3):363-371.
39. Horl WH. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Aug;19 Suppl 5:V2-8.
40. Wang L, Jerosch-Herold M, Jacobs DR Jr, Shahar E, Detrano R, Folsom AR; MESA Study Investigators. Coronary Artery Calcification and Myocardial Perfusion in Asymptomatic Adults: The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep 5;48(5):1018-1026.
41. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2000 May 18;342(20):1478-1483.
42. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lgthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997 Apr 18;89(2):309-319.
43. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*. 1997 Mar 6;386(6620):78-81.
44. Schurgers LJ, Spronk HM, Soute BA, Schiffrers PM, DeMey JG, Vermeer C. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood*. 2007 Apr 1;109(7):2823-2831.
45. Frye MA, Melton LJ 3rd, Bryant SC, Fitzpatrick LA, Wahner HW, Schwartz RS, Riggs BL. Osteoporosis and calcification of the aorta. *Bone Miner*. 1992 Nov;19(2):185-194.
46. Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C, Naves-Díaz M, Díaz-López JB, Díaz-Corte C, Cannata-Andía JB; Asturias Study Group. Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jan;24(1):239-246.
47. Matias PJ, Ferreira C, Jorge C, Borges M, Aires I, Amaral T, Gil C, Cortez J, Ferreira A. 25-hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Feb;24(2):611-618.
48. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Boutouyrie P, Metivier F, De Vernejoul MC. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Sep;19(9):1827-1835.
49. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.
50. Iimori S, Mori Y, Akita W, Takada S, Kuyama T, Ohnishi T, Shikuma S, Ishigami J, Tajima M, Asai T, Okado T, Kuwahara M, Sasaki S, Tsukamoto Y. Effects of sevelamer

- hydrochloride on mortality, lipid abnormality and arterial stiffness in hemodialyzed patients: a propensity-matched observational study. *Clin Exp Nephrol*. May 12 2012.
51. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: A Randomized Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Mar;7(3):487-493.
52. Kolbin AS, Proskurin MA, Kurylev AA, Balykina YuE. Kliniko-ekonomicheskii analiz sevelamera pri khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti. *Good clinical practice*. 2012; (1):2-14.
53. Vlassara H, Uribarri J, Cai W, Goodman S, Pyzik R, Post J, Grosjean F, Woodward M, Striker GE. Effects of Sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Jun;7(6):934-942.
54. Zemchenkov AY, Gerasimchuk RP. Vitamin D Receptor Activators and Vascular Calcification Review. *Nefrologiya i dializ*. 2009; 11(4): 276-292.
55. Hu J, Spiegel AM. Naturally occurring mutations of the extracellular Ca²⁺-sensing receptor: implications for its structure and function. *Trends Endocrinol Metab*. 2003 Aug;14(6):282-288.
56. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, Borah MF, Clark RV, Shapiro WB, Roger SD, Husserl FE, Klassen PS, Guo MD, Albizem MB, Coburn JW. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, doubleblind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(3):800-807.
57. Wada M, Furuya Y, Sakiyama J, Kobayashi N, Miyata S, Ishii H, Nagano N. The calcimimetic compound NPS R-568 suppresses parathyroid cell proliferation in rats with renal insufficiency. Control of parathyroid cell growth via a calcium receptor. *J Clin Invest*. 1997 Dec 15;100(12):2977-2983.
58. Wada M, Ishii H, Furuya Y, Fox J, Nemeth EF, Nagano N. NPS R-568 halts or reverses osteitis fibrosa in uremic rats. *Kidney Int*. 1998 Feb;53(2):448-453.
59. Tsuruta Y, Okano K, Kikuchi K, Tsuruta Y, Akiba T, Nitta K. Effects of cinacalcet on bone mineral density and bone markers in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol*. 2012 Jul 26.
60. The EVOLVE Trial Investigators: Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med*. 2012 Nov 3.
61. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, Moustafa M, Goodman WG, Lopez N, Downey G, Dehmel B, Floege J; ADVANCE Study Group. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Apr;26(4):1327-1339.
62. 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. Pilot Study. *Nephrol Ther*. 2011 Jul;7(4):229-236.
63. de Boer RA. Vitamin D and cardiovascular disease: a jack of all trades? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011 Jun;12(2):123-124.
64. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002 Jul;110(2):229-238.
65. Turner JM, Bauer C, Abramowitz MK, Melamed ML, Hostetter TH. Treatment of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012 Feb;81(4):351-362.
66. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, Parving HH, Pritchett Y, Remuzzi G, Ritz E, Andress D. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Nov 6;376(9752):1543-1551.
67. Garfía B, Cañadillas S, Canalejo A, Luque F, Siendones E, Quesada M, Almadén Y, Aguilera-Tejero E, Rodríguez M. Regulation of parathyroid vitamin D receptor expression by extracellular calcium. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Dec;13(12):2945-2952.
68. Drissi H, Pouliot A, Koolloos C, Stein JL, Lian JB, Stein GS, van Wijnen AJ. 1,25-(OH)₂-vitamin D3 suppresses the bone-related Runx2. Cbfa1 gene promoter. *Exp Cell Res*. 2002 Apr 1;274(2):323-333.
69. Speer MY, McKee MD, Guldberg RE, Liaw L, Yang HY, Tung E, Karsenty G, Giachelli CM. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo. *J Exp Med*. 2002 Oct 21;196(8):1047-1055.
70. Joist HE, Ahya SN, Giles K, Norwood K, Slatopolsky E, Coyne DW. Differential effects of very high doses of doxercalciferol and paricalcitol on serum phosphorus in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2006 May;65(5):335-341.
71. Sterz R, Frye P, Khan S, et al. Paricalcitol treatment in CKD patients with secondary hyperparathyroidism associated with better health outcomes when compared with no vitamin D receptor (VDR) activator treatment. National Kidney Foundation. Spring Clinical Meeting Orlando, Florida, April 14-16, 2010. [Abstract]
72. Lau WL, Leaf EM, Hu MC, Takeno MM, Kuro-O M, Moe OW, Giachelli CM. Vitamin D receptor agonists increase klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet. *Kidney Int*. 2012 Dec;82(12):1261-70. doi: 10.1038/ki.2012.322.
73. Ari E, Kedrah AE, Alahdab Y, Bulut G, Eren Z, Baytekin O, Odabasi D. Antioxidant and renoprotective effects of paricalcitol on experimental contrast-induced nephropathy model. *Br J Radiol*. 2012 Aug;85(1016):1038-1043.

Бирагова Маргарита Станиславовна аспирант, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: rituzik-uezd@mail.ru

Грачева Светлана Александровна аспирант, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Мартынов Сергей Андреевич к.м.н., в.н.с. отделения диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва