

Título: Calcificación vascular y desmineralización: dos caras de una misma moneda.

Autores: Sara Panizo, Pablo Román-García y Jorge B. Cannata-Andía.

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto Reina Sofía de Investigación. REDinREN del ISCIII. Universidad de Oviedo. Oviedo, Asturias, España.

Correspondencia:

Jorge B. Cannata-Andía. Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias.

C/ Julián Clavería s/n. 33006 Oviedo, Asturias. Spain

Phone: +34985106137

Fax: +34985106142

E-mail: metoseo@hca.es

Resumen

Existen estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales que sugieren una relación entre las alteraciones del recambio óseo y la progresión de la calcificación vascular. La mayoría de estos estudios indican que un recambio óseo bajo se asocia a una mayor prevalencia y progresión de las calcificaciones vasculares. Se han identificado diversos factores que podrían ser mediadores y responsable de esta asociación. La mayoría de factores implicados en estos procesos son comunes y han sido involucrados tanto en la formación y recambio óseo como en la génesis de las calcificaciones vasculares. Alguno de ellos podría ser el nexo entre ambas alteraciones.

De ellos la hiperfosfatemia es uno de los factores más estudiado y la mayoría de resultados indican que, probablemente, juegue un importante papel en el mantenimiento de una buena salud ósea y vascular, especialmente en pacientes con ERC.

Dada la participación de factores comunes en la patogenia de las alteraciones del metabolismo óseo y vascular, se ha sugerido que dichas alteraciones podrían responder a tratamientos comunes y a agentes con efectos positivos en el hueso, también podrían tener un efecto positivo en los vasos. Más recientemente, los bisfosfonatos y el denosumab han centrado la atención de estudios clínicos y experimentales.

Palabras clave: calcificación vascular, bajo recambio óseo, hiperfosfatemia, bisfosfonatos, denosumab.

Abstract:

There is a clinic and epidemiological evidence suggesting that impaired bone turnover is associated with the progression of vascular calcification. Several factors have been identified as mediators and possible links between the observed changes in bone turnover and vascular calcification. Most of these factors have been found to be involved in both, bone and vascular mineralization.

Among them, hyperphosphataemia has been the most studied factor. Maintenance of adequate serum phosphate control has been associated with good bone and cardiovascular health.

Due to the fact that common factors have been involved in the pathogenesis of these alterations it has been suggested that both, disorders of bone turnover and vascular calcification may respond to common therapies. Bisphosphonates and denosumab have focused the attention of several clinical and experimental studies in this field.

Keywords: vascular calcification, low bone turnover, hyperphosphataemia, bisphosphonates, denosumab.

Introducción.

En individuos sanos, los riñones regulan la homeostasis del calcio y fósforo a través de mecanismos tubulares activos. Las hormonas y los factores conocidos que contribuyen a la regulación renal de calcio y fósforo son 1,25-dihidroxitamina D (1,25 [OH]₂ D o calcitriol), parathormona (PTH) y factor de crecimiento fibroblástico (FGF)-23. En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), estos mecanismos homeostáticos se encuentran alterados, dando lugar a importantes cambios compensatorios en los niveles séricos de calcio, fósforo, calcitriol, FGF-23 y PTH. Todos estos cambios conducen, en parte, a las diversas manifestaciones que durante casi 60 años han sido conocidas bajo el epígrafe "osteodistrofia renal". Estos cambios se asocian y favorecen otras alteraciones relacionadas con el envejecimiento, como son la calcificación vascular, la pérdida de hueso y el incremento del riesgo de fracturas. Esto ocurre tanto en pacientes con ERC (1-7) como en la población general (8-11).

En la última década, estudios epidemiológicos han mostrado que la calcificación vascular se relaciona con alteraciones en el metabolismo óseo y con un incremento de mortalidad (10, 12-15). La importancia de esta relación se ha enfatizado recientemente por la fundación *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, que propuso reemplazar el término osteodistrofia renal por una nueva nomenclatura: ERC, alteraciones de metabolismo óseo (del inglés *Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder* (CKD–MBD) (16). Este término es mucho más amplio y engloba los cambios histológicos, los cambios bioquímicos, las alteraciones cardiovasculares -incluidas las calcificaciones vasculares- y las fracturas, reconociendo su implicación en la mortalidad asociada con ERC. Esta revisión resume la evidencia epidemiológica, clínica y experimental que tenemos sobre la asociación entre metabolismo óseo y calcificación vascular.

Nexos entre metabolismo óseo y calcificación vascular.

Los factores patogénicos que sirven de nexo entre fragilidad ósea y calcificación vascular son complejos y no se conocen en su totalidad, pero esta asociación se conoce desde hace al menos 20 años, época en la que se describió una relación inversa entre densidad mineral ósea y calcificación aórtica (12). Sin embargo, durante los años siguientes esta asociación estuvo subestimada debido a que la osteoporosis y la calcificación vascular habían sido siempre consideradas alteraciones no modificables dependientes de la edad.

Datos recientes sugieren que esta asociación no sería solo dependiente de la edad. No cabe duda de que el envejecimiento juega un papel importante, pero los hallazgos de que una mayor progresión de la calcificación vascular se asocia con una mayor pérdida de hueso han hecho sospechar que podrían existir nexos biológicos directos entre el sistema vascular y el metabolismo óseo. De hecho, la osteoporosis y las calcificaciones vasculares comparten factores de riesgo comunes como inflamación, dislipemia, estrés oxidativo, y deficiencias de estrógenos, vitamina D y K. Apoyando este pensamiento, estudios longitudinales han mostrado una asociación entre la evolución de las calcificaciones vasculares, la rigidez arterial y la pérdida de hueso (7, 12).

Un estudio publicado en 2004 mostró, en una cohorte de 2.342 mujeres posmenopáusicas sanas, una asociación inversa entre calcificación aórtica y densidad ósea. El seguimiento de parte de esa cohorte mostró que la pérdida de hueso fue mayor en aquellas mujeres en las que la calcificación vascular había progresado (17). En consonancia con esos resultados, un estudio reciente de nuestro grupo en población normal mostró, en mujeres y hombres, tras un seguimiento de 4 años, que la progresión de calcificaciones aórticas se asoció con menor masa ósea y con mayor incidencia de fracturas osteoporóticas (11). En la misma línea, otro estudio reciente en pacientes en hemodiálisis también mostró que la calcificación vascular en arterias, de

gran y medio calibre, se asociaba con un incremento del riesgo de fracturas vertebrales (4).

La relación entre calcificación vascular y bajo remodelado óseo también ha sido evaluada mediante parámetros histomorfométricos (7). Además, datos preliminares han mostrado una relación inversa entre el recambio óseo y el grado de calcificación coronaria y entre el volumen de hueso mineralizado, la calcificación coronaria y la rigidez vascular (18).

A pesar de todas estas evidencias, la mayoría de ellas clínico-epidemiológicas, la asociación entre bajo recambio óseo y calcificación vascular esta todavía en debate. En una publicación reciente, esta asociación se pierde en un análisis multivariante cuando se incluye la edad (19). Se ha sugerido que la normalización del recambio óseo protegería contra la calcificación vascular. Este concepto se basa en que, si bien la mayoría de estudios encuentran asociación entre bajo recambio óseo y calcificación, el recambio óseo aumentado también incrementa el riesgo de calcificación vascular (20).

El bajo recambio óseo no es el único parámetro del metabolismo mineral que se relaciona con calcificación vascular. En diferentes estadios de ERC, tanto los niveles séricos elevados de fósforo como los de PTH se asocian con incremento de la calcificación vascular y descenso de la resistencia ósea. Las concentraciones séricas elevadas de fósforo se han descrito de forma repetida como uno de los principales factores inductores de calcificación vascular (21, 22) y de incremento de síntesis y secreción de PTH (23).

El papel de la PTH no está claro. Los fragmentos de PTH 1-34 son capaces de inhibir la calcificación en un modelo murino de calcificación vascular aterosclerótica (24), pero los fragmentos 7-84 podrían actuar incrementando la calcificación vascular (25). Los niveles elevados de PTH se asocian, frecuentemente, con calcificaciones vasculares más severas (19). Los experimentos realizados por Jorgetti y cols. mostraron que la PTH por sí sola no es capaz de inducir calcificación vascular, pero

tiene un efecto sinérgico con el fósforo, probablemente debido al efecto indirecto y deletéreo de la PTH asociado con un aumento del recambio óseo y de la actividad osteoclástica (26).

¿Podría la calcificación vascular favorecer la pérdida de hueso?

Es evidente que algunas alteraciones ya descritas del recambio óseo tienen un papel importante en el desarrollo de la calcificación vascular. Sin embargo, una aproximación interesante que podríamos hacer sería mirar la otra cara de la moneda y preguntarnos si la calcificación vascular establecida y severa podría tener algún tipo de impacto negativo sobre el metabolismo óseo, lo que demostraría una interrelación de doble vía entre el vaso y el hueso. Algunas evidencias de que esto puede ser así están empezando a aparecer.

Por ejemplo, uno de los factores a los que hay que prestarle especial atención, ya que puede ser uno de los nexos entre calcificación vascular y pérdida de hueso, es la osteoprotegerina (OPG). Se ha observado que ratones deficientes en OPG desarrollan osteoporosis severa y extensas calcificaciones de la media, mostrando su posible papel como inhibidor de la calcificación. Además, la OPG actúa como receptor soluble señuelo del ligando del receptor activador de NF- κ B (RANKL) que ha sido localizado en áreas calcificadas de arterias (27-29). Cultivos de células de músculo liso vascular incubadas con RANKL aumentan su contenido en calcio y la adición de OPG es capaz de inhibir este proceso. La activación del receptor RANK por RANKL y el consecuente incremento de BMP4 sería el responsable del incremento de contenido de calcio de estas células (30).

Otro aspecto que podría jugar algún papel en esta interrelación serían los mecanismos innatos que posee la vasculatura para luchar contra la calcificación vascular. En un estudio reciente, ratas alimentadas con una dieta alta en fósforo mostraron calcificación severa de la aorta y una disminución de masa ósea. (31). La utilización de microarrays de expresión génica mostró, en las áreas de calcificación

vascular severa, una sobreexpresión de las “*secreted related frizzled proteins*” (SFRPs). Las SFRPs son una familia de proteínas inhibitoras de la vía de señalización Wnt, que participa activamente en la formación ósea y en la calcificación vascular (32-34).

El aumento de SFRPs encontrado en áreas de calcificación vascular severa podría ser indicativo de un mecanismo de defensa activa de la pared arterial con el fin de bloquear la activación de la vía Wnt y poder, así, atenuar la mineralización en la pared aórtica ya severamente calcificada. Debido a que las SFRPs son proteínas que se secretan a la circulación, se puede hipotetizar que podrían actuar no solo a nivel local en la pared arterial para reducir la mineralización, sino también a nivel óseo y poner en peligro la mineralización, hecho que colaboraría en la pérdida de contenido mineral óseo.

La asociación entre metabolismo óseo y calcificación vascular ha promovido, en los últimos años, un importante esfuerzo en investigación. Sin embargo, es evidente que muchas preguntas todavía no tienen respuesta.

¿Podemos decir, sin duda, que la calcificación vascular es una consecuencia del recambio óseo bajo? En nuestra opinión, está claro que el recambio óseo bajo representa una situación que favorece la calcificación vascular, especialmente si existe exceso de fósforo y calcio. Conocida la elevada frecuencia de hiperfosforemia y el importante papel que tiene el fósforo en el inicio de la calcificación vascular, se podría especular que los pacientes con ERC, hiperfosforemia y bajo recambio óseo se encuentran en riesgo de tener mayores problemas en el árbol vascular. Sin embargo, la masa ósea baja y la hiperfosforemia no son los únicos detonantes del desarrollo de la calcificación vascular en pacientes con ERC. De hecho, el aumento de recambio óseo está presente, al menos, en un tercio de la población con ERC y también se sabe que aumenta el riesgo de calcificación vascular. No hay duda de que otros factores

también promueven la calcificación vascular, la inflamación jugaría un papel muy importante, especialmente en pacientes con diabetes.

¿Podrían tener la pérdida de hueso y la calcificación vascular tratamientos comunes?

Durante los últimos años, diversos estudios han demostrado que la mineralización ósea y la calcificación vascular comparten rutas y mecanismos etiopatogénicos. De los factores implicados en calcificación vascular descritos en la Figura 1, nos gustaría destacar que salvo oncostatina, LDL-Ox y fetuína A, todos los demás han sido relacionados con el proceso de mineralización ósea. Por tanto, es comprensible que hayan comenzado aproximaciones terapéuticas para intentar controlar tanto la calcificación vascular como la pérdida de hueso con un solo fármaco.

En los últimos años, el centro de las estrategias para prevenir la calcificación vascular ha consistido en el control del fósforo sérico. Varios captadores del fósforo están disponibles, algunos de los cuales contienen calcio. Si los captadores no cálcicos contribuyen o no a la progresión de la calcificación vascular, ha sido objeto de mucho debate. Algunos estudios han demostrado que los captadores de fósforo no cálcicos podrían atenuar la calcificación vascular, en comparación con captadores con calcio (35, 36), si bien no todos los resultados son homogéneos (37). Se ha sugerido que el uso de captadores de fósforo con calcio debería evitarse en pacientes con bajo recambio óseo y, especialmente, en el caso de enfermedad ósea adinámica probada (3).

Dadas las claras evidencias del papel del fósforo sobre la calcificación y rigidez vascular e incremento del riesgo de mortalidad, se debería prestar un máximo de atención a la reducción de los niveles de fósforo sérico, esto podría colaborar en mantener una buena salud ósea. El tratamiento con carbonato de lantano ha mostrado que se asocia con mejores parámetros histomorfométricos tanto en pacientes con

enfermedad de recambio óseo elevado como bajo (38). Como la sobrecarga de fósforo podría estar presente antes del desarrollo de la hiperfosfatemia, es posible que contribuya precozmente al desarrollo de calcificación vascular. La restricción de fósforo, antes de observarse la hiperfosfatemia, constituye una hipótesis interesante que debemos responder con estudios prospectivos en esta área.

El efecto de dosis bajas de distintos activadores del receptor de vitamina D sobre la calcificación vascular en pacientes con ERC tiene todavía interrogantes, pero varios estudios han mostrado beneficio, no solo a nivel de metabolismo óseo y mineral, sino también de vasculatura (39) y supervivencia (2). Existen también evidencias que sugieren que el cinacalcet, cuyo efecto principal lo ejerce sobre la paratiroides, también podría ser beneficioso para la calcificación vascular de pacientes en diálisis (40), pero los datos clínicos son todavía limitados (18).

Uno de los agentes más interesantes en este área es el anticuerpo monoclonal frente a RANKL, denosumab, que simula la acción de la OPG (41). El tratamiento con denosumab ha mostrado importantes mejoras en el perfil óseo de pacientes con osteoporosis, sin embargo, su efecto sobre la calcificación vascular en humanos aún no es claro. Los estudios preclínicos en ratones han sugerido la posibilidad de que la inhibición del activador del receptor del ligando NF- κ B por denosumab puede mediar su efecto, atenuando la deposición de calcio en la vasculatura (42). Otra molécula de la que no podemos olvidar su potencial papel anabólico para el esqueleto y protector frente a la calcificación vascular es la BMP-7 (43) de la que, de momento, se tienen resultados alentadores, pero solo a nivel experimental.

Dentro del grupo de agentes que actúan sobre el hueso y que podrían tener eficacia atenuando la calcificación vascular, se encuentran los bisfosfonatos, análogos hidrolizables del pirofosfato, que se utilizan desde hace más de 20 años en el tratamiento de la osteoporosis. Los bisfosfonatos se absorben rápidamente en la superficie de los cristales de hidroxiapatita en el hueso y son potentes inhibidores de la

resorción ósea. Poseen un potente efecto inhibitorio sobre la actividad osteoclástica. Además, se ha visto en modelos experimentales que inhiben la calcificación de tejidos blandos, evitan la calcificación de aorta y arterias renales inducida por vitamina D, así como otras formas de calcificación ectópica (44-45).

El mecanismo por el cual los bisfosfonatos inhiben la calcificación vascular no está dilucidado, pero se han sugerido diferentes hipótesis. La más aceptada es que, al inhibir la resorción ósea, disminuyen la liberación de calcio y fósforo del hueso y, con ello, su disponibilidad para depositarse en los vasos. Es decir, su efecto beneficioso se basaría en su capacidad antiresortiva, pero sin alterar la formación ósea. Sin embargo, los resultados de un estudio experimental reciente van en contra de esta hipótesis, dado que se ha observado que la concentración sérica de bisfosfonatos capaz de inhibir la calcificación vascular también induce disminución del recambio óseo (44), hecho que pone en entredicho la utilidad de los bisfosfonatos como tratamiento de la calcificación vascular, dado que el aumento de dosis implicaría riesgo de disminuir excesivamente el recambio óseo.

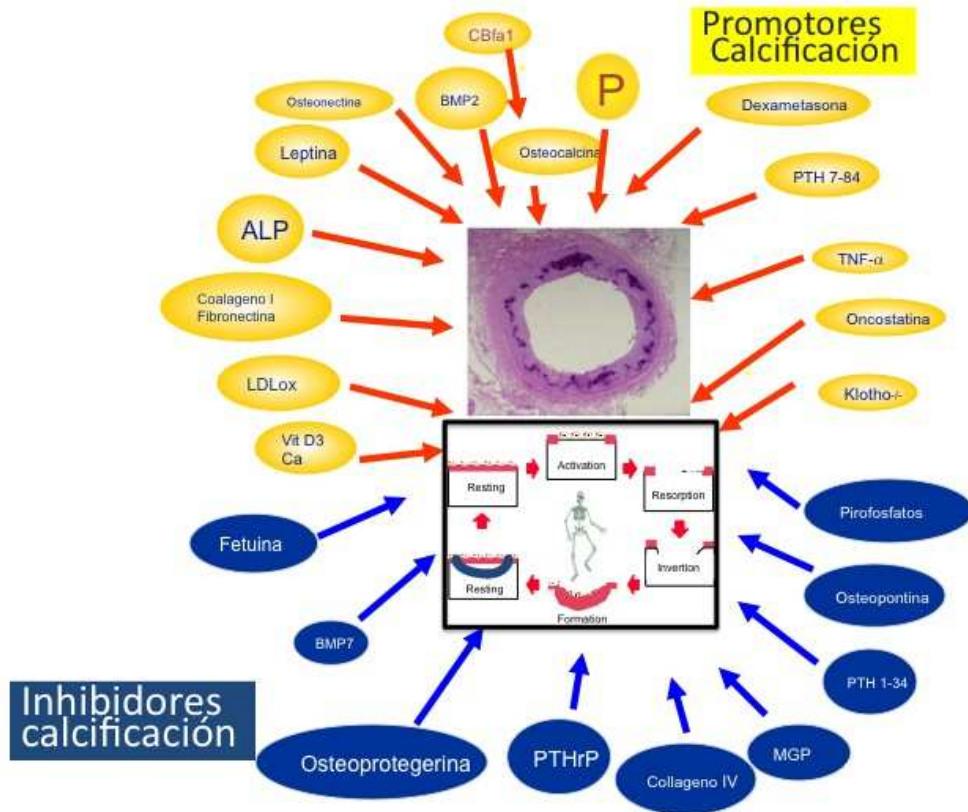
También se ha sugerido que los bisfosfonatos podrían tener un efecto directo sobre el vaso, previniendo la formación de cristales de hidroxapatita (45). Otra de las hipótesis señala que los pacientes en diálisis presentan niveles de pirofosfato sérico bajos, lo que podría ser un mecanismo que contribuyera al desarrollo de las calcificaciones vasculares. Los estudios con bisfosfonatos en pacientes en diálisis son escasos, algunos han mostrado que los bisfosfonatos a dosis bajas podrían tener efectos beneficiosos sobre las calcificaciones aórticas o coronarias (46-48), pero otro estudio piloto en pacientes con ERC grado 3-4 no mostró beneficios (49).

En resumen, considerando los mecanismos etiopatogénicos comunes de las dos alteraciones discutidas, parece lógico pensar que en un futuro podamos, tal vez, contar con fármacos que puedan afectar positivamente, a la vez, al metabolismo óseo y a la vasculatura, pero de momento se necesitan más datos, tanto en el campo

preclínico como en pacientes. Los fármacos de los que existen más evidencias son los bisfosfonatos, pero no son todavía suficientes para que puedan ser utilizados, rutinariamente, como tratamiento de la calcificación vascular.

Figura 1

Promotores e inhibidores de la mineralización vascular y ósea. Adaptada y reproducida con permiso de Jorge B. Cannata-Andia y Gerard London.



Bibliografía

1. Matias PJ, Ferreira C, Jorge C, *et al.* 25-Hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:611-8.
2. Naves-Diaz M, Alvarez-Hernandez D, Passlick-Deetjen J, *et al.* Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 74:1070-8.
3. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, *et al.* Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1827-35.
4. Rodriguez-Garcia M, Gomez-Alonso C, Naves-Diaz M, *et al.* Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:239-46
5. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, *et al.* Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478-83.
6. Goldsmith D, Ritz E, Covic A. Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int* 2004;66:1315-33.
7. London GM, Marty C, Marchais SJ, *et al.* Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 1943-51.
8. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, *et al.* The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1010-8.
9. Naves Diaz M, Diaz Lopez JB, Gomez Alonso C, *et al.* Study of incidence of osteoporotic fractures in a cohort of individuals older than 50 years from Asturias, Spain, after a 6 year follow-up period. *Med Clin (Barc)* 2000;115:650-3.
10. Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, *et al.* Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int* 2001;68:271-6.
11. Naves M, Rodriguez-Garcia M, Diaz-Lopez JB, *et al.* Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int* 2008;19:1161-6.

12. Frye MA, Melton LJ, Bryant SC, *et al.* Osteoporosis and calcification of the aorta. *Bone Miner* 1992;19:185-94.
13. Vogt MT, San Valentin R, Forrest KY, *et al.* Bone mineral density and aortic calcification: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Am Geriatr Soc* 1997;45: 140-5
14. Cannata-Andia JB, Rodriguez-Garcia M, Carrillo-Lopez N, *et al.* Vascular calcifications: pathogenesis, management, and impact on clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S267-73.
15. Rodriguez Garcia M, Naves Diaz M, Cannata Andia JB. Bone metabolism, vascular calcifications and mortality: associations beyond mere coincidence. *J Nephrol* 2005;18:458-63.
16. Moe S, Drueke T, Cunningham J, *et al.* Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945-53.
17. Schulz E, Arfai K, Liu X, *et al.* Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4246-53.
18. Adragao T, Herberth J, Monier-Faugere MC, *et al.* Low bone volume--a risk factor for coronary calcifications in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:450-5.
19. Coen G, Ballanti P, Mantella D, *et al.* Bone turnover, osteopenia and vascular calcifications in hemodialysis patients. A histomorphometric and multislice CT study. *Am J Nephrol* 2009; 29:145-52.
20. Barreto DV, Barreto Fde C, Carvalho AB, *et al.* Association of changes in bone remodeling and coronary calcification in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis* 2008;52:1139-50.
21. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 2004;95:560-7.
22. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:213-6.
23. Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A, *et al.* Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res* 1996;11: 970-6.
24. Shao JS, Cheng SL, Charlton-Kachigian N, *et al.* Teriparatide (human parathyroid hormone (1-34)) inhibits osteogenic vascular calcification in diabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem* 2003;278:50195-202.

25. Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:E686-96.
26. Gracioli FG, Neves KR, dos Reis LM, *et al.* Phosphorus overload and PTH induce aortic expression of Runx2 in experimental uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1416-21
27. Min H, Morony S, Sarosi I, *et al.* Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 2000;192:463-74.
28. Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, *et al.* Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1998-2003.
29. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation* 1998;98:1302-6.
30. Panizo S, Cardus A, Encinas M, *et al.* RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway. *Circ Res* 2009;104:1041-8.
31. Roman-Garcia P, Carrillo-Lopez N, Fernandez-Martin JL, *et al.* High phosphorus diet induces vascular calcification, a related decrease in bone mass and changes in the aortic gene expression. *Bone* 2010;46:121-8.
32. Holmen SL, Giambernardi TA, Zylstra CR, *et al.* Decreased BMD and limb deformities in mice carrying mutations in both Lrp5 and Lrp6. *J Bone Miner Res* 2004;19:2033-40.
33. Al-Aly Z, Shao JS, Lai CF, *et al.* Aortic Msx2-Wnt calcification cascade is regulated by TNF-alpha-dependent signals in diabetic Ldlr^{-/-} mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2589-96.
34. Towler DA, Shao JS, Cheng SL, *et al.* Osteogenic regulation of vascular calcification. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1068:327-33.
35. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, *et al.* 2005. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 68: 1815-24
36. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62: 245-52.
37. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, *et al.* A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in

- hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis* 2008;51:952-65.
38. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, *et al.* A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003;S73-8.
 39. Cardus A, Panizo S, Parisi E, *et al.* Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res* 2007;22:860-6.
 40. Aladren Regidor MJ. Cinacalcet reduces vascular and soft tissue calcification in secondary hyperparathyroidism (SHPT) in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2009;71:207-13.
 41. Ominsky MS, Li X, Asuncion FJ, *et al.* RANKL inhibition with osteoprotegerin increases bone strength by improving cortical and trabecular bone architecture in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2008;23:672-82.
 42. Helas S, Goettsch C, Schoppet M, *et al.* Inhibition of receptor activator of NF-kappaB ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. *Am J Pathol* 2009;175:473-8.
 43. Davies MR, Lund RJ, Mathew S, *et al.* Low turnover osteodystrophy and vascular calcification are amenable to skeletal anabolism in an animal model of chronic kidney disease and the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:917-28.
 44. Lomashvili KA, Monier-Faugere MC, Wang X, *et al.* Effect of bisphosphonates on vascular calcification and bone metabolism in experimental renal failure. *Kidney Int* 2009;75:617-25.
 45. Price PA, Roublick AM, Williamson MK. Artery calcification in uremic rats is increased by a low protein diet and prevented by treatment with ibandronate. *Kidney Int* 2006;70:1577-83.
 46. Nitta K, Akiba T, Suzuki K, *et al.* Effects of cyclic intermittent etidronate therapy on coronary artery calcification in patients receiving long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2004;44:680-8.
 47. Hill JA, Goldin JG, Gjertson D, *et al.* Progression of coronary artery calcification in patients taking alendronate for osteoporosis. *Acad Radiol* 2002;9:1148-52.
 48. Tanko LB, Qin G, Alexandersen P, *et al.* Effective doses of ibandronate do not influence the 3-year progression of aortic calcification in elderly osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2005;16:184-90.
 49. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, *et al.* Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2010;56:57-68.