

# Current view: Arterial calcifications

## Aktuálny pohľad na arteriálne kalcifikáty

Mohamad MS, Maďarič J

*Klinika angiológie Lekárskej fakulty UK Bratislava a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika*

Mohamad MS, Maďarič J. **Current view: Arterial calcifications.** Cardiology Lett. 2023;32(5):328–335

**Abstract:** Arterial calcifications are ectopic accumulations of mineral deposits in one or more layers of the vascular wall of arteries in the form of calcium-phosphate complexes. The formation of arterial calcifications is currently considered an actively regulated, progressively degenerative, and systemic process. It is similar to osteogenesis and bone metabolism in the human body. The incidence of arterial calcifications has a long-term increasing trend. Their presence is associated with higher cardiovascular morbidity and mortality. Stenosis and occlusions of arteries with severe and extensive calcifications are significant limitations for optimal endovascular and surgical treatment. They are a negative prognostic factor for the short-term and long-term therapeutic effects of revascularization procedures. In this review, we will focus on the current knowledge of arterial calcifications, their different types, etiopathogenesis, risk factors, diagnosis, and new potential pharmacotherapeutic options. We also focus on the new risk factors, such as vitamin K2, vitamin D3 and gut microbiota, and their influence on the formation and development of arterial calcifications. Given the prognostic significance of vascular calcifications, new options for their prevention and treatment represent a current challenge in cardiovascular medicine. Fig. 3, Ref. 37, on-line full text (Free, PDF) [www.cardiologyletters.sk](http://www.cardiologyletters.sk)

**Key words:** arterial calcifications – mediocalcinosis – atherosclerosis – cardiovascular system

Mohamad MS, Maďarič J. **Aktuálny pohľad na arteriálne kalcifikáty.** Cardiology Lett. 2023;32(5):328–335

**Abstrakt:** Arteriálne kalcifikáty sú ektopické nahromadenia depozitov minerálov v jednej alebo viacerých vrstvách cievnej steny artérií vo forme kalcium-fosfátových komplexov. Tvorba a ukladanie týchto kalcifikátov sa v súčasnosti považujú za komplexný, aktívne regulovaný, progresívne degeneratívny a systémovo prebiehajúci proces, ktorý je podobný osteogénne a metabolizmu kostného tkaniva v ľudskom organizme. Výskyt arteriálnych kalcifikátov má dlhodobý rastúci trend. Ich prítomnosť sa klinicky spája s vyššou kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou. Závažné kalcifikované arteriálne stenózy a obliterácie predstavujú významnú limitáciu ich optimálneho endovaskulárneho, ako aj chirurgického ošetrovania a sú nepriaznivým prognostickým faktorom krátkodobého aj dlhodobého terapeutického efektu revascularizačných postupov. V prehľadovom článku sa zameriavame na súčasné poznatky o arteriálnych kalcifikátoch, ich klinické rozdelenie, etiopatogézu, diagnostiku a potenciálne nové možnosti farmakoterapie. Venujeme sa aj novým

rizikovým faktorom, akými sú vitamín K2, vitamín D3 a črevná mikrobiota, a ich vplyvu na vznik a vývoj arteriálnych kalcifikátov. Vzhľadom na prognostický význam vaskulárnych kalcifikátov predstavujú nové možnosti ich prevencie a liečby aktuálnu výzvu v kardiovaskulárnej medicíne. Obr. 3, Lit. 37, on-line full text (Free, PDF) [www.cardiologyletters.sk](http://www.cardiologyletters.sk)

**Kľúčové slová** arteriálne kalcifikáty – mediokalcinóza – ateroskleróza – kardiovaskulárny systém

Arteriálne kalcifikáty sú ektopické nahromadenia depozitov minerálov v jednej alebo viacerých vrstvách cievnej steny artérií vo forme kalcium-fosfatových komplexov. Tvorba a ukladanie týchto kalcifikátov sa v súčasnosti považujú za komplexný, aktívne regulovaný, progresívne degeneratívny a systémovo prebiehajúci proces, ktorý je podobný osteogenéze a metabolizmu kostného tkaniva v ľudskom organizme. Prítomnosť kalcifikátov v cievnej stene môže byť v ktorejkoľvek artérii, no z klinického hľadiska ide predovšetkým o významné kalcifikované lézie v aorte, v koronárnom riečisku, v karotických, renálnych a viscerálnych artériách a v artériách horných a dolných končatín. Významnú, ale osobitú skupinu tvoria kalcifikáty srdcových chlopní.

Prítomnosť arteriálnych kalcifikátov sa klinicky spája s vyššou kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou a je nezávislým prognostickým faktorom kardiovaskulárnej mortality (1 – 3). Ich výskyt a kvantifikácia v koronárnom riečisku pomocou zobrazovacích metód predstavuje v súčasnosti významný marker prognostickej závažnosti koronárnej choroby srdca, a to aj u asymptomatických pacientov (4, 5). Kalcifikované arteriálne stenózy a obliterácie predstavujú signifikantnú limitáciu ich optimálneho intervenčného ošetrovania a sú nepriaznivým prognostickým faktorom krátkodobého a dlhodobého terapeutického efektu endovaskulárnych a otvorených chirurgických revaskularizačných postupov (2). Ich výskyt sa okrem toho spája s vyšším rizikom komplikácií pri endovaskulárnych výkonoch, ako je napríklad závažná periprocedurálna disekcia cievnej steny (6). Výskyt mediokalcinózy u pacientov s diabetes mellitus 2. typu sa zasa spája s vyšším rizikom amputácie dolnej končatiny (1, 2).

## Epidemiológia

Prevalencia kalcifikátov v arteriálnom riečisku v populácii narastá. Tento rastúci trend sa pripisuje starnutiu populácie, nárastu prevalence metabolického syndrómu, vrátane

diabetes mellitus, zmenám životosprávy a ďalším rizikovým faktorom, ktoré sa podieľajú na rozvoji aterosklerózy. Na základe štúdií skúmajúcich výskyt kalcifikátov vo viacerých arteriálnych riečiskách sa odhaduje, že až 30 – 50 % dospelých asymptomatických pacientov v USA má systémové arteriálne kalcifikáty – v karotickom a koronárnom riečisku, v proximálnej a distálnej aorte a v pelvických artériách (7, 8). Prevalencia vaskulárnych kalcifikátov je vyššia u mužov (9).

Výskyt depozitov kalcifikátov v stene artérií stúpa so zvyšujúcim sa vekom, no proces kalcifikácie možno pozorovať už aj u mladších jedincov (10). Výskyt kalcifikátov vo vzorkách femoropopliteálnych artérií u donorov tkaniva do 40 rokov bol u 10 – 15 % artérií, vo veku 41 – 60 rokov takmer v 50 % prípadov a vo veku > 60 rokov vo viac ako 60 % (7). U viac ako dvoch tretín pacientov vo veku > 70 rokov boli prítomné systémové aterosklerotické kalcifikáty zároveň v karotickom, koronárnom a aorto-iliakálnom riečisku (8 – 10). U žien vo veku > 70 rokov to predstavovalo prevalenciu kalcifikátov vo všetkých troch spomínaných riečiskách asi 70 % a u mužov asi 80 % (9).

## Rozdelenie

Arteriálne kalcifikáty sa rozdeľujú predovšetkým podľa miesta ukladania kalcifikátov v stene artérií. Prvú skupinu tvorí patologická akumulácia kalcifikátov v **tunica intima**, tzv. **aterosklerotická, intimálna kalcifikácia**. Druhú skupinu, pri ktorej dochádza k ukladaniu v **tunica media**, tzv. **mediokalcinóza (Möckenbergovu sklerózu)**, pozorujeme u pacientov s diabetes mellitus a chronickou chorobou obličiek. Zriedkavú podskupinu mediálnej vaskulárnej kalcifikácie tvorí **kalcifikačná uremická arteriolopatia (kalcifylaxia)**, ktorá postihuje menšie arterioly s priemerom do 0,6 mm (1, 11). Detailnejšie však možno arteriálne kalcifikáty rozdeliť aj z etiopatogenetického, histologického a anatomického hľadiska (2).

Vzhľadom na etiopatogenézu sa vaskulárne kalcifikáty rozdeľujú na metastatické a dystrofické (2). Pri

**metastatických kalcifikátoch** vznikajú komplexy kalcium-fosfátu difúzne pri systémovo zvýšených hodnotách vápnika a fosfátu v pôvodne patologicky nepoškodených tkanivách ciev (12). Príkladom je ich výskyt u pacientov na hemodialýze s chronickou chorobou obličiek, hyperparatyreózou, milk-alkali syndrómom alebo hypervitaminózou vitamínu D (1, 2, 12). Naopak, pri **dystrofických kalcifikátoch** sa ukladajú komplexy v poškodenom až nekrotickom tkanive ciev, pričom hladiny vápnika a fosfátu bývajú v norme. Príkladom dystroficky ukladaných kalcifikátov sú pacienti s aterosklerotickými léziami ciev, neopláziou, tuberkulózou a parazitárnym ochorením (1).

Podľa ich **histologického zloženia** môže byť štruktúra kalcifikátov **osteomorfna**, **chondromorfna** alebo **amorfná** (2). Z **anatomickeho hľadiska** sa arteriálne kalcifikáty rozdeľujú na základe miesta postihnutia arteriálneho riečiska. Môžeme ich rozdeliť na **izolované** a **systémové**, pri ktorých sa kalcifikované lézie vyskytujú vo viacerých arteriálnych riečiskách (**obrázok 1**).

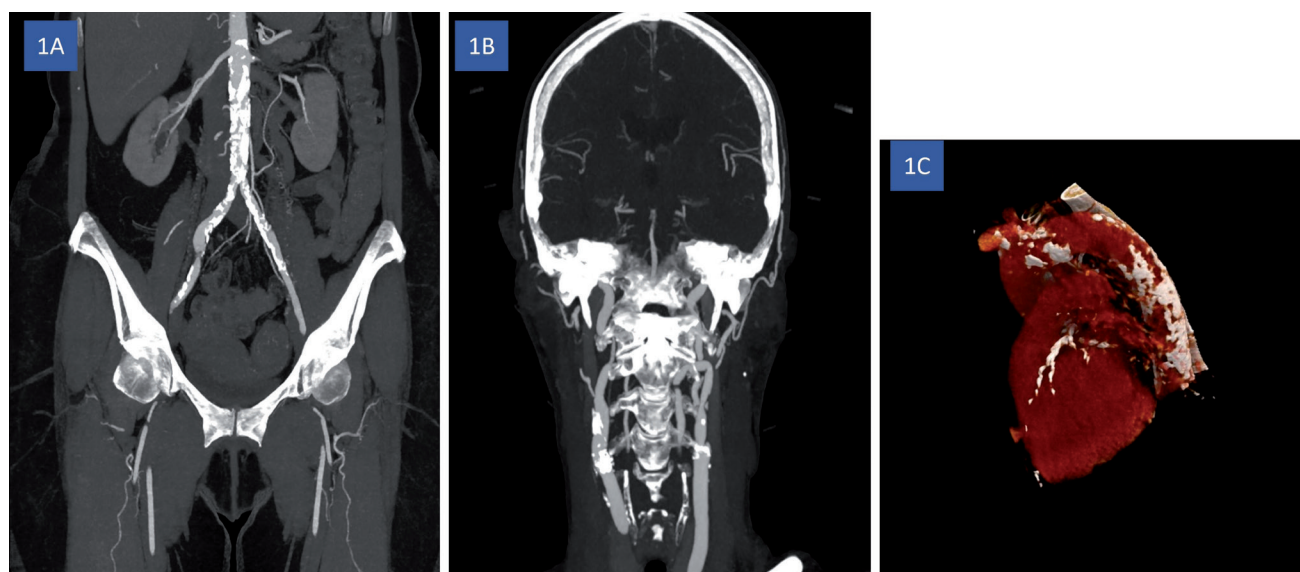
### Etiopatogenéza, rizikové faktory a základné patomechanizmy

Na vzniku arteriálnych kalcifikátov sa podieľa patologická akumulácia minerálov v jednotlivých vrstvách

cievnej steny – tunica intima, media alebo adventícia. Z chemického hľadiska majú arteriálne kalcifikáty podobné zloženie ako v kostnom tkanive. Skladajú sa predovšetkým z vápnika vo forme hydroxyapatitu. Biomineralizácia v cievnej stene má preto blízkosť ku kostnému metabolizmu a prítomnosť úplne vyvinutej kostnej hmoty v tkanive ciev sa pozorovala u takmer 15 % kalcifikovaných koronárnych artérií (13, 14).

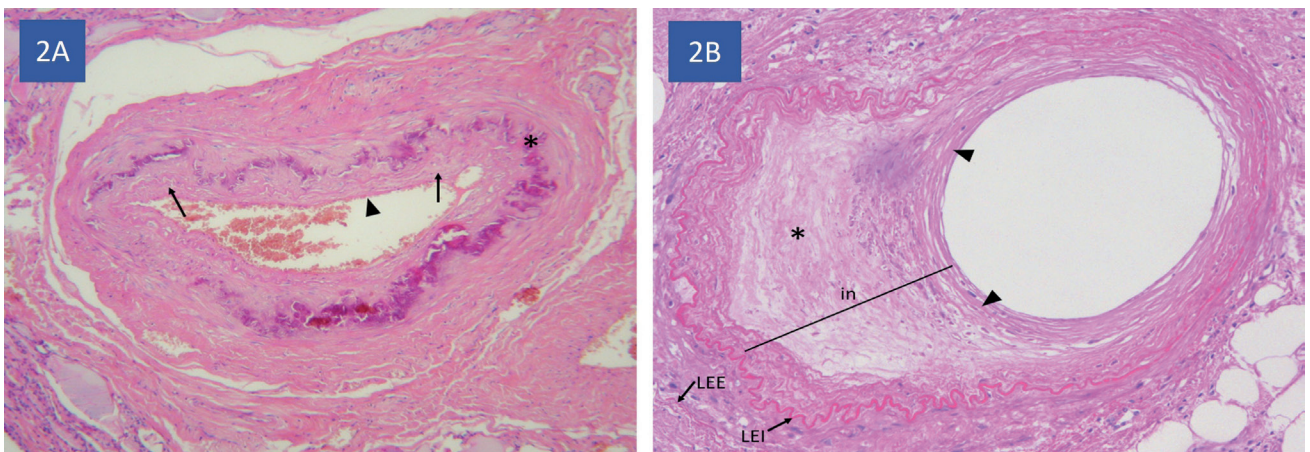
**Priebeh aterosklerotickej intimálnej kalcifikácie** prebieha v dvoch fázach a úzko súvisí s procesom tvorby aterosklerotického plaku – s nahromadením lipidov, prestupom makrofágov, proliferáciou buniek hladkej svaloviny ciev, chronickým zápalom a dysfunkciou proteínov extracelulárnej matrix (13). V **iniciálnej fáze kalcifikácie** dochádza k tvorbe mikrokalcifikátov v aterosklerotickej neointime, ktoré sú veľkosti do 50  $\mu\text{m}$  (14). Na ich vzniku sa podieľa nekróza a apoptóza buniek v lipidovom jadre. Tento typ kalcifikátov sa vyskytuje v nestabilných plakoch. Ich prítomnosť výrazne zvyšuje mechanický stres na povrchu fibróznej čiapočky, čo môže priamo prispievať k ruptúre plaku (15).

V **druhej fáze** dochádza k akumulácii kalcifikátov, progresii ich veľkosti, maturácii a následne tvorbe makrokalcifikátov s rozmermi nad 50  $\mu\text{m}$ . Tento patologický dej súvisí s procesom hojenia nekrotického jadra po ruptúre plaku a s trombotickou oklúziou (13 – 15).



**Obrázok 1** Arteriálne kalcifikáty pri CT vyšetrení

1A – brušná aorta a pelvické riečisko; 1B – extrakraniálne karotické artérie; 1C – kalcifikáty v koronárnom riečisku a hrudnej aorte (3D model z natívneho CT vyšetrenia). Zdroj: Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava



**Obrázok 2 Mediokalcinóza**

**2A** – Muskulárna artéria s kalcifikáciou média, ktorá sa javí ako fialové nehomogénne hmoty (\*), s mierne fibrózne zhrubnutou intimou (šípka), bez poškodenia luminálnej endotelovej výstelky (hrot šípky); **Intimálna kalcifikácia 2B** – Muskulárna artéria s excentricky zhrubnutou intimou (in), aterómovým ložiskom (\*) krytým fibróznou čiapečkou (hrot šípky); lamina elastica interna (LEI) a lamina elastica externa (LEE); Hematoxylín a eozín, 100x. Zdroj: pripravené a upravené: MUDr. Kristína Mikuš Kuracinová, PhD., Ústav patologickej anatómie, Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta

Plak sa v tejto fáze stáva viac stabilný. V kalcifikácii intimy majú významnú úlohu pasívne procesy (nekróza, akumulácia fosfátov) a aktívne regulované procesy podobné osteogenéze. Na tento proces má vplyv vysoká koncentrácia fosfátov a fosfatidylserínu z nekrotických buniek, extracelulárne kalcifikujúce vezikuly z buniek hladkej svaloviny ciev v blízkosti lamina elastica interna a zmeny koncentrácie kalcium regulujúcich faktorov [napríklad osteokalcín, bone morphogenetic protein-2 (BPM-2) a iné] s prevahou pro-kalcifikačných faktorov a deficitom inhibítorov kalcifikácie (13, 14).

**Kalcifikácia tunica media** sa pozoruje najmä u starších pacientov, s diabetes mellitus, s chronickou chorobou obličiek, ale aj s artériovou hypertenziou a osteoporózou. Na rozdiel od intimálnej kalcifikácie tento typ nie je charakterizovaný steno-obliteračnými zmenami v cievnom lúmene, ale spája sa so zvýšením hrúbky média a cievnej tuhosti, znížením elasticity artérií a compliance ciev (13). Tieto zmeny hemodynamiky sa spájajú s vyššími kardiovaskulárnymi komplikáciami, a to zvýšením systolického krvného tlaku a pulzného tlaku, čo vedie k diastolickej dysfunkcii, hypertrofii ľavej komory, zmenám koronárnej perfúzie a prípadne k srdcovému zlyhávaniu (16). V tvorbe kalcifikátov v tunica media majú kľúčovú funkciu bunky hladkej svaloviny ciev. Na rozdiel od intimálnej aterosklerotickej kalcifikácii,

**patogenéza mediokalcinózy prebieha nezávisle od aterosklerózy, bez podieľania sa akumulácie lipidov a chronických zápalových zmien** (16, 17). Na tomto procese sa zúčastňuje osteogénna diferenciácia buniek hladkej svaloviny ciev na osteoblastom-podobné bunky, produkcia viacerých extracelulárných vezikúl týmito bunkami a zníženie inhibítorov kalcifikácie, zvýšenie oxidačného stresu a stresu endoplazmatického retikula a poruchy kalcium-fosfátovej homeostázy (13, 16, 17) (**obrázok 2**).

**Kalcifikačná uremická arteriolopatia (kalcifylaxia)** je zriedkavá a život ohrozujúca forma mediálnej kalcifikácie, ktorá vedie ku kožnej nekróze a panikulitíde (2) (13). Podobne ako mediokalcinóza sa vyskytuje predovšetkým u pacientov s chronickou chorobou obličiek, predovšetkým liečených warfarínom. Je charakterizovaná fokálnymi kalcifikáciami tunica media menších arterií, s trombotickou oklúziou, intimálnou proliferáciou, fibrózou, zápalom, ischémiou až nekrotizáciou kože, podkožia, vnútorných orgánov alebo svalov (1, 2, 13).

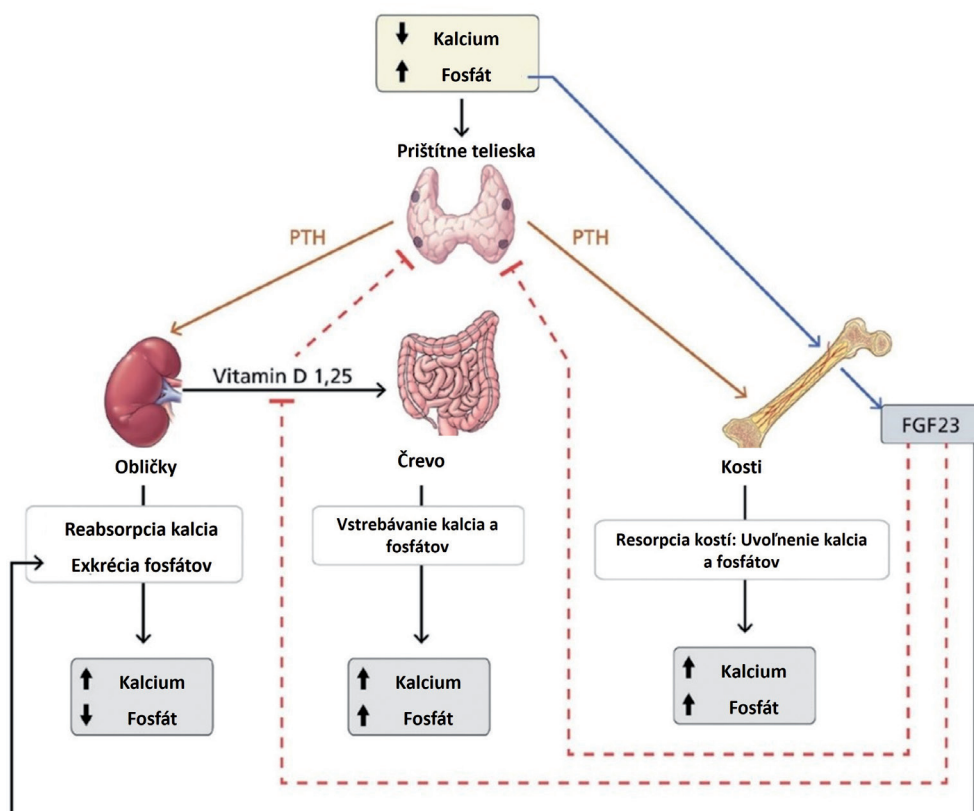
Etiopatogenéza vzniku **kalcifikovanej stenózy aortálnej chlopne** je komplexná a má viaceré podobnosti s tvorbou kalcifikátov v stene artérií. Na ich vzniku sa podieľa nadmerné ukladanie lipoproteínov a ich oxidácia, chronický zápal, diferenciácia intersticiálnych buniek na osteoblastom podobné bunky a taktiež aktívna precipitácia kalcia (18, 19).

Z molekulárneho a fenotypového hľadiska sa zdá mediokalcinóza u pacientov s chronickou chorobou obličiek a **diabetes mellitus** totožná (16). Prevalencia vaskulárnych kalcifikátov býva signifikantne vyššia u pacientov s diabetom 1. aj 2. typu. Hyperglykémia u pacientov s diabetes mellitus spôsobuje oxidačný a osmotický stres, ktorý vedie k aktivácii zápalových buniek v cievnej stene a aktivácii diferenciácií buniek hladkej svaloviny ciev na osteoblastom-podobné bunky, zvyšuje koncentrácie ostepontínu, kolagénu I. typu, alkalické fosfatázy a osteoklacínu, čo vedie k biomineralizácii cievnej steny a tvorbe arteriálnych kalcifikátov v tunica intima a media (1).

**Chronická obličková choroba**, predovšetkým v „end stage“ štádiu, sa významne spája s mediokalcinózou tepien. Tá prispieva u týchto pacientov k vyššiemu riziku kardiovaskulárnej mortality a spája sa s nárastom rizika amputácie končatiny (2, 20). K vzniku arteriálnych kalcifikátov u pacientov s chronickou chorobou obličiek prispievajú vysoké hodnoty sérového fosfátu, vápnika, ich

komplexov a nedostatok inhibítorov kalcifikácie (napríklad fetuín-A, matrix-gla proteín (MGP), osteoprotegerín (OPG) a inorganický pyrofosfát) (9, 21 – 23). K progresii taktiež prispievajú zmeny hladiny kalcitriolu, hyperparatyreóza, chronické zápalové zmeny, artériová hypertenzia a hyperlipoproteinémia. Tieto zmeny vedú k bunkami hladkej svaloviny ciev asociovanej mediokalcinóze (21, 22) (obrázok 3) (24).

Okrem tradičných faktorov, ktoré sa spájajú so zvýšenou prítomnosťou kalcifikovaných lézií, akými sú vek, chronické ochorenie obličiek, diabetes mellitus, artériová hypertenzia, dyslipoproteinémia, poruchy metabolizmu kalcia a fosfátu pri hyperparatyreóze, hypervitaminóza D, hypovitaminóza vitamínu D, milk-alkali syndróm, existujú aj viaceré ďalšie skúmané faktory, asociované s arteriálnymi kalcifikátmi (1, 2, 16). Medzi tieto faktory môžeme zaradiť spánok, cvičenie, environmentálne toxíny, medikáciu (warfarín, kortikosteroidy) a v neposlednom rade diétu (sacharidy, trans-mastné kyseliny, omega-3 mastné kyseliny, vitamín K2 a vitamín D) a komplexný



Obrázok 3 Regulácia vápnika a fosfátu v organizme

FGF23 – Fibroblastový rastový faktor 23 (zodpovedá za reguláciu hladiny fosfátov a vitamínu D); PTH – Parathormón. Modifikované podľa 24

črevný mikrobióm jednotlivca (16, 25). Pracovisko autorov v súčasnosti pracuje na analýze vitamínu K, vitamínu D a črevného mikrobiotu a ich vplyvu na vznik arteriálnych kalcifikátov.

**Vitamín K** zohráva úlohu v inhibícii patogenézy vasculárnej kalcifikácie. Pôsobí ako kofaktor pri enzymatickej premene kyseliny glutamovej gama-karboxyláciou na gama-karboxyglutamát, ktorý môže viazať ióny vápnika. Tým umožňuje aktiváciu viacerých kľúčových proteínov vplyvujúcich nielen na homeostázu kalcia (26). Vitamín K je preto potrebný pre správnu funkciu koagulačných faktorov (II, VII, IX, X), proteínu C, proteín S, osteokalcínu, matrix Gla proteínu (MGP), periostínu a ďalších vitamín K-dependentných proteínov (26). **Protektívny vplyv vitamínu K na cievnu stenu sa predpokladá práve zvýšením gama-karboxylácie MGP, hlavného inhibičného faktora precipitácie a kryštalizácie kalcium-fosfátov, čím zabraňuje tkanivovej kalcifikácii v intime a médií cievnej steny.** To vedie k jeho aktivácii a potlačeniu procesu kalcifikácie (9, 21, 23). Ďalšou pravdepodobnou cestou pôsobenia je protizápalový efekt vitamínu K pôsobením na inflamačnú cestu (NF-kappaB signalizáciu) (23). Perorálny antikoagulans a antagonist vitamínu K, **warfarín**, sa naopak významne viac spája s vyššou prítomnosťou arteriálnych kalcifikátov u pacientov, a to práve na základe predpokladu inhibície protektívnych funkcií vitamínu K (26, 27). Na základe viacerých súčasných štúdií sa užívanie warfarínu spájalo s rýchlejšou progresiou ochorenia u pacientov s ľahkou a stredne závažnou aortálnou stenózou v porovnaní s pacientmi užívajúcimi nové perorálne antikoagulanty (NOAK) (27).

Ďalším vitamínom vplyvujúcim na vaskulárnu kalcifikáciu je **vitamín D**. Hypovitaminóza a aj hypervitaminóza vitamínu D sa spájajú so zvýšenou tvorbou a progresiou kalcifikátov v cievnej stene. To poukazuje na dvojaké pôsobenie tohto esenciálneho vitamínu v závislosti od jeho hodnôt v organizme. Fyziologické hodnoty vitamínu D naopak vedú k zníženiu promotérov kalcifikácie, akými sú matrix metaloproteinázy 2 a 9 (MMP-2, MMP-9) cestou inhibície ich expresie, a modulujú zápalovú odpoveď, ktorá by mohla prispievať ku kalcifikácii (13, 28). Pri zriedkavej hypervitaminóze vitamínu D sa predpokladá v patogenéze deregulácia a zvýšenie hladín vápnika a fosfátu v sére, stimulácia osteochondrogénnych procesov vedúcich k premene buniek hladkej svaloviny ciev na osteoblastom-podobné bunky a formácia fe-

tuín-A minerálnych komplexov, ktoré vedú k poklesu sérového fetuínu-A, protektívneho faktora a inhibítora extraoseálnej kalcifikácie (28). Hypovitaminóza vitamínu D môže paradoxne taktiež viesť ku kalcifikácii cievnej steny. Predpokladané mechanizmy pôsobenia sú prozápalové procesy so zvýšením zápalových cytokínov, napríklad tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF-alfa), interleukínu-1 beta (IL-1 beta) a interleukínu-6 (IL-6), tzv. inflamačne podmienená kalcifikácia so stimuláciou aktivity osteoklastov a resorpcie minerálov (13, 28).

Do popredia klinického výskumu sa v súčasnosti dostáva **črevná mikrobiota** a jej vplyv na kardiovaskulárny systém. Predpokladá sa jej súvis so vznikom a rozvojom aterosklerózy a arteriálnych kalcifikátov cestou zápalových zmien, infekcie aterosklerotických plakov, ovplyvnenia lipidového metabolizmu a produkcie vaskulotoxických metabolitov s protrombogénnym účinkom, ako napríklad trimetylamín-N-oxidu (TMAO) (23). TMAO pôsobí proinflamačne cestou zvýšenia prozápalových cytokínov (TNF-alfa, interleukín-1) a potlačenia protizápalových faktorov, akým je napríklad interleukín-10 (29, 30). Taktiež stimuluje scavenger receptory makrofágov, zvyšuje hodnoty cholesterolu v makrofágoch a akumuláciu pevných buniek v cievnej stene (25). Sekundárne žľazové kyseliny sú ďalším faktorom, akým môže pôsobiť črevná mikrobiota na proces aterosklerózy, a to predovšetkým cez ich pôsobenie na FXR a TGR5 receptory (29). Zároveň sa predpokladá úloha vitamínu K2 ako modulátora funkcie a zloženia črevnej mikrobioty pre jeho úlohu v metabolizme baktérií, čo môže predstavovať ďalšiu cestu pôsobenia na tvorbu arteriálnych kalcifikátov (31).

## Diagnostika a liečba

Medzi neinvazívne zobrazovacie metódy, ktoré možno využiť v diagnostike arteriálnych kalcifikátov, patrí ultrasonografia, základný röntgenový snímok, počítačová tomografia (CT), magnetická rezonancia (MRI) a pozitronová emisná tomografia (PET) (15). Limitáciou je však odlíšenie postihnutej tunica intima alebo tunica media. K invazívnym zobrazovacím metódam, ktoré umožňujú priamo alebo nepriamo zobrazit' arteriálne kalcifikáty, zaradujeme invazívnu intravaskulárnu ultrasonografiu, endovaskulárnu angiografiu a optickú koherentnú tomografiu (15).

U osôb s vyšším rizikom kardiovaskulárneho ochorenia sa využíva určenie kalciového skóre koronárnych artérií. Pomocou CT natívneho vyšetrenia sa rýchlo a neinvazívne zobrazia kalcifikáty v koronárnom riečisku. Ich kvantifikácia priamoúmerne súvisí s prognostickou závažnosťou kardiovaskulárnych ochorení. Táto metóda však nevypovedá dostatočne o významnosti stenózy, určenia postihnutia jednotlivých tepien alebo morfológie plaku a jeho vulnerability (16, 32). Pri skóre 11–100 je riziko koronárneho úmrtia 2,2-násobne vyššie, pri skóre viac ako 1000 12,5-násobne vyššie (32, 33). Určenie množstva kalcifikátov v koronárnom riečisku sa využíva aj u asymptomatických pacientov, u ktorých napriek chýbaniu prejavov ochorenia môže byť prítomné vysoké riziko mortality na kardiovaskulárne ochorenia.

Ovplyvnenie metabolizmu tvorby kalcifikátov môže predstavovať potenciálny terapeutický cieľ farmakoterapie srdcovocievnych ochorení. Mnohé liečivá využívané v terapii pacientov s osteoporózou, chronickou chorobou obličiek a kardiovaskulárnymi ochoreniami môžu zároveň priamo alebo nepriamo pôsobiť na proces kalcifikácie v stene ciev a ovplyvniť tak progresiu lézií. Na základe výskumov, realizovaných predovšetkým na animálnych modeloch, ovplyvnenie hladiny vápnika, fosfátov a pyrofosfátov môže viesť k prevencii, spomaleniu progresie kalcifikácie alebo až antikalcifikačnému efektu. Príkladom sú liečivá ako bisfosfonáty, viazače fosfátov, agonisty receptorov vitamínu D, fosfomimetiká, kalcimimetiká alebo suplementácia vitamínu K (9, 22, 34).

Jeden z potenciálnych liečiv v terapii kalcifikátov ciev predstavujú **viazače fosfátov**, ktoré u hemodialyzovaných pacientov znižujú vychytávanie fosfátov gastrointestinálnym traktom ich vyviazaním a vytvorením nerozpustného komplexu. Rozdeľujú sa na dve skupiny podľa prítomnosti kalcia, a to na kalcium neobsahujúce (napríklad sevelamér, uhličitan lantanitý) a na viazače fosfátov s obsahom kalcia (napríklad kalciumacetát). Práve prvá skupina by mohla viesť k spomaleniu kalcifikácie artérií, ako poukazuje štúdia so súborom 200 dialyzovaných pacientov, kde došlo k spomaleniu progresie kalcifikácie koronárnych tepien a aorty (9, 35). U dialyzovaných pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom by kalcium neobsahujúce viazače fosfátov mohli predstavovať preferovanú skupinu liečiv (34).

**Bisfosfonáty** sú analógy pyrofosfátov, ktoré sa využívajú v terapii osteoporózy na inhibíciu kostnej resorpcie.

Ich predpokladaný vplyv na vaskulárnu kalcifikáciu je cez znižovanie uvoľňovania vápnika a fosfátov z kostí a inhibíciu nukleácie a rastu hydroxyapatitu v cievnej stene (34). **Fosfomimetiká**, liečivá ktoré menia fosfát v hydroxyapatite, môžu viesť k inhibícii rastu kryštálov v artériách (9). **Kalcimimetiká** znižujú produkciu parathormónu a využívajú sa v liečbe sekundárnej hyperparatyreózy u pacientov s chronickou chorobou obličiek. Na základe experimentálnych štúdií sa predpokladá ich úloha v redukcii progresie tkanivovej kalcifikácie (22).

Jednou z ďalších skúmaných možností je podávanie **vitamínu K2**. V randomizovanej, dvojito-zaslepenej štúdii suplementácia vitamínu K viedla k zníženiu tvorby nových kalcifikovaných lézií (PET/CT) na koronárnych cievach a v hrudnej aorte (36). Medzi ďalšie skúmané liečivá patrí **inozitol-hexafosfát**, ktorý na animálnych modeloch viedol k redukcii kalcifikácie cestou zníženia tvorby a rastu depozitov hydroxyapatitu v cievach (9). Inú možnosť by mohol predstavovať **tiosulfát sodný**, ktorý pôsobí antioxidačne a chelatačne, s tvorbou vysoko rozpustných komplexov s vápnikom (37). V súčasnosti sa ukazujú viaceré stratégie vo farmakoterapii arteriálnych kalcifikátov, no na potvrdenie ich benefitu budú potrebné ďalšie rozsiahle štúdie (37).

## Záver

S rastúcim výskytom arteriálnych kalcifikátov v súčasnej populácii rastie aj význam a potreba porozumenia etiopatogenéze ich vzniku a identifikácie jednotlivých rizikových faktorov, ktoré sa podieľajú na ich tvorbe. Okrem tradičných rizikových faktorov, akými sú vek, diabetes mellitus, chronická choroba obličiek a arteriálna hypertenzia, je potrebné venovať pozornosť aj novým a predovšetkým ovplyvniteľným faktorom. Medzi tieto faktory môžeme zaradiť diétny režim so zmenami v črevnej mikrobiote, hladiny vitamínu K a D, alebo chronickú medikáciu. Vzhľadom na prognostickú významnosť arteriálnych kalcifikácií bude potrebné zamerať sa v klinickom výskume na bližšiu analýzu týchto patologických zmien, možnosti ich prevencie a prípadne aj ich terapeutického ovplyvnenia. V budúcnosti môže predstavovať ich diagnostika a následná farmakoterapia súčasť bežného manažmentu s cieľom zníženia kardiovaskulárnej morbidita a mortality.

## Literatúra

- Karwowski W, Naumnik B, Szczepański M, Myśliwiec M. The mechanism of vascular calcification – a systematic review. *Med Sci Monit*. 2012;18:RA1-RA11.
- Demer LL, Tintut Y. Vascular Calcification: Pathobiology of a Multifaceted Disease. *Circulation*. 2008;117:2938-2948.
- Iribarren C, Sidney S, Sternfeld B. Calcification of the Aortic Arch. *JAMA*. 2000;283:2810-2815.
- Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel K, Watson KE. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:434-447.
- Lehman SJ, Schlett CL, Bamberg F, Lee H, Donnelly P, Shturman L, et al. Assessment of Coronary Plaque Progression in Coronary Computed Tomography Angiography Using a Semiquantitative Score. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2009;2:1262-1270.
- Lee HY, Park UJ, Kim HT, Roh YN. The Effect of Severe Femoropopliteal Arterial Calcification on the Treatment Outcome of Femoropopliteal Intervention in Patients with Ischemic Tissue Loss. *Vasc Specialist Int*. 2020;36:96-104.
- Kamenskiy A, Poulson W, Sim S, Reilly A, Luo J, MacTaggart J. Prevalence of Calcification in Human Femoropopliteal Arteries and its Association with Demographics, Risk Factors, and Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;38:E48-57.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2017;39:763-816.
- Bäck M, Michel J. From organic and inorganic phosphates to valvular and vascular calcifications. *Cardiovasc Res*. 2021;117:2016-2029.
- Rocha-Singh KJ, Zeller T, Jaff MR. Peripheral arterial calcification: Prevalence, mechanism, detection, and clinical implications. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83:E212-220.
- Allison MA, Criqui MH, Wright CM. Patterns and Risk Factors for Systemic Calcified Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:331-336.
- Matsui M, Okayama S, Takitsume A, Morimoto K, Samejima K, Uemura S, et al. Heart Failure Associated with Metastatic Myocardial Calcification in a Hemodialysis Patient with Progressive Calcification of the Hand. *Cardiorenal Med*. 2012;2:251-255.
- Lee SJ, Lee IK, Jeon JH. Vascular Calcification—New Insights into Its Mechanism. *Int J Mol Sci*. 2020;21:2685.
- Irkle A, Vesey AT, Lewis DY, Skepper JN, Bird JLE, Dweck MR, et al. Identifying active vascular microcalcification by <sup>18</sup>F-sodium fluoride positron emission tomography. *Nat Commun*. 2015;6:7495.
- Wang Y, Osborne MT, Tung B, Li M, Li Y. Imaging Cardiovascular Calcification. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008564.
- Nicoll R, Henein M. Arterial calcification: A new perspective? *International Journal of Cardiology*. 2017;228:11-22.
- Ho CY, Shanahan CM. Medial Arterial Calcification: An Overlooked Player in Peripheral Arterial Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:1475-1482.
- Vranka I, Fridrich V, Goncalvesová E. Structural valve deterioration. Štrukturálne poškodenie bioprotézy. *Cardiology Lett*. 2020;29:44-49.
- Goody PR, Hosen MR, Christmann D, Niepmann ST, Zietzer A, Adam M, et al. Aortic valve stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40:885-900.
- Paloian N, Giachelli C. A current understanding of vascular calcification in CKD. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;307:F891-F900.
- Rennenberg RJMW, Schurgers LJ, Kroon AA, Stehouwer CDA. Arterial calcifications. *J Cell Mol Med*. 2010;14:2203-2210.
- Disthabanchong S. Vascular calcification in chronic kidney disease: Pathogenesis and clinical implication. *World J Nephrol*. 2012;1:43.
- Shioi A, Morioka T, Shoji T, Emoto M. The Inhibitory Roles of Vitamin K in Progression of Vascular Calcification. *Nutrients*. 2020;12:583.
- Sekar A, Kaur T, Nally JV, Rincon-Choles H, Jolly S, Nakhoul GN. Phosphorus binders: The new and the old, and how to choose. *Cleve Clin J Med*. 2018;85:629-638.
- Cretoi D, Ionescu RF, Enache RM, Cretoi SM, Voinea SC. Gut Microbiome, Functional Food, Atherosclerosis, and Vascular Calcifications—Is There a Missing Link?. *Microorganisms*. 2021;9:1913.
- Lees JS, Chapman F, Witham MD, Jardine AG, Mark PB. Vitamin K status, supplementation and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018;105:938-945.
- Hariri EH, Kassis N, Badwan OZ, Al Hammoud MM, Layoun H, Bansal A, et al. Impact of oral anticoagulation on progression and long-term outcomes of mild or moderate aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:181-183.
- Wang J, Zhou JJ, Robertson GR, Lee VW. Vitamin D in Vascular Calcification: A Double-Edged Sword?. *Nutrients*. 2018;10:652.
- Verhaar BJH, Prodan A, Nieuwdorp M, Muller M. Gut Microbiota in hypertension and atherosclerosis: A Review. *Nutrients*. 2020;12:2982.
- Katsimichas T, Antonopoulos AS, Katsimichas A, Ohtani T, Sakata Y, Tousoulis D. The intestinal microbiota and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2019;115:1471-1486.
- Ellis JL, Karl P, Oliverio AM, Fu X, Soares JW, Wolfe Be, et al. Dietary vitamin K is remodeled by gut microbiota and influences community composition. *Gut Microbes*. 2021;13:1887721.
- Branny M. Kalciové skóre. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2012;11:100.
- McGill HC, McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, Walcott JV, Troxclair DA, et al. Associations of Coronary Heart Disease Risk Factors With the Intermediate Lesion of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1998-2004.
- Wu M, Rementer C, Giachelli CM. Vascular Calcification: An Update on Mechanisms and Challenges in Treatment. *Calcif Tissue Int*. 2013;93:365-373.
- Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002;62:245-252.
- Bellinge JW, Francis RJ, Lee SC, Bondonno NP, Sim M, Lewis JR, et al. The effect of vitamin K1 on arterial calcification activity in subjects with diabetes mellitus: A post hoc analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2022;115:45-52.
- Singh A, Tandon S, Tandon C. An update on vascular calcification and potential therapeutics. *Mol Biol Rep*. 2021;48:887-896.