

El complejo escenario de las alteraciones de metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica

N. Mejía¹, P. Roman-García², A.B. Miar³, B. Tavira⁴, J.B. Cannata-Andía²

¹ Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias

² Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto Reina Sofía de Investigación. REDinREN del ISCIII. Universidad de Oviedo. Oviedo. Asturias

³ Departamento de Biología Funcional y Celular. Universidad de Oviedo. Oviedo. Asturias

⁴ Laboratorio de Genética Molecular. Hospital Universitario Central de Asturias. (REDinREN). Red de Investigación Renal del Instituto de Salud Carlos III, Fondos FEDER). Oviedo. Asturias

Nefrología 2011;31(5):514-9

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jun.10926

RESUMEN

Las alteraciones del metabolismo óseo en el escenario de la enfermedad renal crónica (CKD-MBD) constituyen un dinámico campo de estudio. Al conjunto de reguladores clásicos del metabolismo óseo tales como calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) y calcitriol se ha añadido el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). La calcificación vascular, una de las complicaciones más importantes de la enfermedad renal crónica, está sujeta a una compleja regulación en la que intervienen factores promotores e inhibidores del proceso de mineralización. La asociación entre calcificación vascular, desmineralización ósea y mortalidad y la existencia de factores y vías de señalización comunes está siendo objeto de interesantes investigaciones.

Palabras clave: CKD-MBD. Calcificación vascular. FGF-23. Desmineralización ósea. Hiperparatiroidismo secundario.

INTRODUCCIÓN

En individuos sanos, los riñones regulan la homeostasis del calcio y del fósforo a través de mecanismos activos de reabsorción tubular. En los pacientes con enfermedad renal

Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a complex scenario

ABSTRACT

The chronic kidney disease-bone and mineral disorders (CKD-MBD) represents a dynamic area of research. Recently, new factors such as FGF-23 have been added to the classic list of regulators of bone metabolism, which include calcium, phosphorus, PTH and calcitriol. Vascular calcification, one of the most important complication of CKD-MBD is regulated by a complex variety of promoters and inhibitors. The relationship between vascular calcification, bone loss and mortality, together with the existence of likely common signaling pathways are subject of interesting investigations.

Keywords: CKD-MBD. Vascular calcification. FGF-23. Bone demineralization. Secondary hyperparathyroidism.

crónica (ERC) los mecanismos homeostáticos están seriamente comprometidos, dando lugar a diversos cambios adaptativos en los niveles de calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH), vitamina D y factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23).

Entre todas las alteraciones observadas en la ERC, las relacionadas con el metabolismo óseo y mineral generan un impacto significativo en la morbilidad y en la mortalidad. Tradicionalmente, estas anomalías se englobaban dentro de la expresión «osteodistrofia renal»¹. Recientemente, el con-

Correspondencia: J.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. Julián Clavería, s/n. 33006 Oviedo. Asturias.
metoseo@hca.es
cannata@hca.es

junto de anomalías bioquímicas como trastornos en el calcio, fósforo, vitamina D y PTH, alteraciones morfológicas del hueso consistentes en variación del remodelado, volumen y mineralización ósea y calcificaciones vasculares o de otros tejidos blandos ha sido incluido en la expresión «alteraciones minerales y óseas-enfermedad renal crónica» o CKD-MBD por sus siglas en inglés^{2,4}. Las manifestaciones clínicas son variadas, aunque destacan hiperparatiroidismo secundario (HPTs), fracturas, dolores óseos, calcificaciones vasculares y eventos cardiovasculares, causantes de una menor calidad de vida con una alta morbimortalidad⁵.

En esta revisión, se analizan con especial atención el eje Ca-P-PTH-vitamina D-FGF-23, el HPTs, las calcificaciones vasculares y su relación con la densidad mineral ósea (DMO) en el contexto de la CKD-MBD.

EJE CA-P-PTH-VITAMINA D-FGF-23

Los factores más importantes que regulan el metabolismo óseo y mineral son PTH, Ca, P, FGF-23 y el complejo hormonal de la vitamina D. Estos factores, además, están totalmente interrelacionados entre sí y sus efectos son variados en función del órgano diana estudiado. La progresión de la ERC se asocia con un incremento precoz de FGF-23 y con una reducción de la masa renal funcional; ambos factores favorecen la disminución de la 1-alfa-hidroxilasa, enzima encargada de la síntesis de calcitriol, forma fisiológica activa de la vitamina D. El resultado final es el descenso de los niveles de esta hormona⁶. El descenso de calcitriol afecta significativamente a la absorción intestinal de Ca, favorece el descenso de éste y estimula la PTH⁷. En el hueso, la PTH estimula la liberación de Ca y P, mientras que en el riñón estimula la reabsorción de Ca e inhibe la reabsorción de fosfato. Además, la PTH aumenta la expresión de 1-alfa-hidroxilasa, favoreciendo así la síntesis de calcitriol que incrementa la absorción intestinal de Ca y P⁸. Como resultado de estos cambios, aumenta el Ca y disminuye el P séricos⁹.

La reducción de la función renal también afecta directamente a la reabsorción de P. El riñón no es capaz de filtrar suficiente P, su elevación en sangre estimula de manera directa la glándula paratiroides, lo que estimula, a su vez, la síntesis y la secreción de FGF-23 por parte de los osteocitos¹⁰⁻¹³. En principio se describió que el FGF-23 inhibía la reabsorción renal de P y la producción renal de calcitriol, ejerciendo efectos sinérgicos y contrarios a la PTH, respectivamente¹⁴. No obstante, en estudios posteriores, se ha visto que el FGF-23 ejerce sus efectos no sólo en tejido renal sino también en la glándula paratiroides, en la que, en condiciones normales, activa la ruta de las *mitogen activated protein kinases* (MAPK) disminuyendo la síntesis y secreción de PTH¹⁵. Para ello necesita unirse a sus receptores FGFR-1 y 3, y a su correceptor Klotho. El gen *Klotho* codifica para una proteína de transmembrana cuyo déficit en ratones produce un fenotipo de en-

vejecimiento prematuro, caracterizado por arteriosclerosis, osteoporosis, calcificaciones en la capa media vascular, músculo cardíaco y otros tejidos, así como hiperfosforemia¹⁶. La expresión de Klotho determina la especificidad del tejido por el FGF-23 y se ve aumentada por él en un mecanismo de retroalimentación.

HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

La glándula paratiroides es el principal órgano responsable de la homeostasis de Ca en el organismo, «sensa» la concentración de Ca sérico a través del receptor de Ca (CaR), también posee receptores de vitamina D (VDR) y su principal acción es la producción de PTH¹⁷. El Ca iónico extracelular es el principal regulador de la paratiroides; los niveles bajos estimulan la secreción de PTH en cuestión de minutos, mientras que niveles elevados inhiben la liberación de la hormona y, además, favorecen su degradación dentro de las propias células paratiroides¹⁸⁻²⁰. El resultado es una respuesta de la glándula paratiroides de tipo sigmoidal, en la que pequeños cambios en el Ca iónico extracelular provocan grandes variaciones en la PTH, consiguiéndose su máxima inhibición en hipercalcemia. Los efectos del Ca sobre la PTH están mediados por su receptor específico, el CaR²¹, un receptor perteneciente a la familia de los receptores acoplados a proteínas G, que se encuentra en la membrana de las células de la glándula.

El calcitriol actúa sobre la glándula paratiroides a través de su receptor específico, el VDR, receptor de alta afinidad y especificidad que pertenece a la familia de los receptores esteroideos/tiroideos²². Cuando el calcitriol se une a su receptor, se produce la translocación del complejo calcitriol-VDR al núcleo de la célula, formando un heterodímero con el receptor X retinoico (RXR). El complejo calcitriol-VDR-RXR se une a *elementos de respuesta a vitamina D* (VDRE) presentes en la región promotora del gen de PTH, bloqueando su transcripción. Además, el calcitriol es capaz de inhibir indirectamente la secreción de PTH, aumentando la absorción intestinal de calcio y, a su vez, estimulando la resorción de los depósitos óseos de Ca²³⁻²⁵.

En la ERC, el control anómalo de la secreción de PTH se ha atribuido en parte a la disminución de expresión de VDR y CaR que ocurren de forma paralela al crecimiento de la glándula paratiroides. La hiperplasia de las glándulas paratiroides con el consiguiente incremento en la secreción de PTH son los responsables del HPTs observado en la ERC. En las formas leves y moderadas de HPTs, la glándula paratiroides es todavía capaz de responder a sus principales reguladores como Ca, P y FGF-23^{26,27}. En cambio, en estadios más avanzados, especialmente en el HPT terciario, una forma de HPT irreversible, frecuente en pacientes que llevan mucho tiempo en diálisis y en pacientes con trasplante renal, la glándula paratiroides tiene una escasa o nula respuesta a los estímulos habituales y presenta un elevado grado de autonomía²⁸.

FGF-23/Klotho y Ca/CaR actúan a través de mecanismos similares de la ruta MAPK sobre la glándula paratiroides¹⁵, con el objetivo común de disminuir la síntesis y secreción de PTH. La paradoja consiste en que, si bien en condiciones normales, el FGF-23 disminuye los niveles de PTH, en la insuficiencia renal crónica grave existe un aumento de los niveles tanto de FGF-23 como de PTH. Esto se debe a una reducción en la expresión de Klotho/FGFR en paratiroides necesarios para que el FGF-23 pueda ser efectivo y a un descenso en la activación de la MAPK²⁹.

CALCIFICACIONES VASCULARES

La calcificación de los tejidos blandos ocurre en una gran proporción de pacientes con ERC y su descripción data del siglo XIX. Los tejidos que comúnmente se ven afectados son vasos sanguíneos, pulmón, riñón, miocardio, arterias coronarias, sistema nervioso central y mucosa gástrica. Las calcificaciones se asocian con múltiples factores como dosis excesivas de calcitriol, hiperfosforemia, tabaquismo, hipertensión arterial, elevación del producto Ca x P, sobrecarga de calcio, diabetes y sexo masculino³⁰. En la ERC, las lesiones se observan fundamentalmente en la capa media, pero también en la íntima; pueden afectar al flujo y a la rigidez vascular, con el consiguiente aumento en la presión arterial y de la velocidad de la onda de pulso.

Las calcificaciones vasculares en la íntima arterial suelen asociarse con la existencia de placas ateroscleróticas previas. Afectan a la capa media de las arterias de mediano calibre, a la aorta y a las coronarias, con una disposición concéntrica del Ca en las células del músculo liso vascular, produciendo rigidez y arteriosclerosis. En estas calcificaciones, se produce una diferenciación fenotípica similar a la de las células óseas, produciendo una importante disminución en la capacidad contráctil de las células musculares. Las complicaciones vasculares suelen preceder a las alteraciones propias del hueso que ocurren más tardíamente y de forma insidiosa³¹. Aunque todas las formas histológicas de osteodistrofia renal se han asociado con una mayor prevalencia de calcificaciones vasculares, la de mayor impacto es la que se observa en la osteodistrofia renal de bajo recambio.

Existe un gran número de factores promotores e inhibidores de la calcificación vascular. Los factores promotores son aquellos que favorecen la calcificación de los vasos y en condiciones de normalidad éstos se ven superados por los inhibidores de la calcificación vascular que habitualmente circulan por la sangre. Con la edad y la ERC este proceso se invierte y los inhibidores de la calcificación se encuentran regulados a la baja, mientras que los promotores están regulados al alza.

Entre los promotores de la calcificación vascular, probablemente el más estudiado y el de mayor trascendencia es el fósforo, que ve facilitada su acción a través del cotransportador de Na/P denominado Pit-1. El Ca, así como la osteopontina,

la osteocalcina, las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP-2 y BMP4), la sialoproteína ósea, el colágeno tipo I y la fosfatasa alcalina (ALP) y múltiples factores de transcripción (Cbfa1/RUNX2 y MSX-2) han sido descritos como promotores de calcificación vascular³²⁻³⁷. Entre los inhibidores de la calcificación vascular existen varios tipos de proteínas implicadas. La Fetuína A (AHSG) es una molécula inhibidora de la formación de cristales de hidroxapatita que se encuentra en la circulación y existe una correlación entre el descenso de los niveles de AHSG y una elevada mortalidad en enfermos en hemodiálisis y enfermedad coronaria³⁸. La osteoprotegerina (OPG) también participa en el proceso de inhibición de calcificación vascular. Estudios en ratones KO para OPG demostraron la existencia de calcificaciones en la aorta, arterias renales y de osteoporosis³⁹. Estudios en ratones KO para proteína de la matriz Gla (MGP) comprobaron la existencia de una calcificación de la capa media y del cartílago⁴⁰. Entre las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), la BMP-7 se encuentra asociada con la inhibición de la calcificación vascular. En ratones KO para la lipoproteína de baja densidad (LDL) se demostró que existe una regulación a la baja de la expresión de osteocalcina vascular en los animales tratados con BMP-7⁴¹.

RELACIÓN ENTRE DESMINERALIZACIÓN Y CALCIFICACIÓN VASCULAR

A pesar de que se conoce desde hace 20 años⁴², la existencia de esta asociación entre osteoporosis y calcificación vascular ha sido subestimada, posiblemente debido a que la desmineralización, la osteoporosis y la calcificación vascular han sido siempre consideradas trastornos secundarios al envejecimiento. La edad no puede ser excluida como factor favorecedor, pero la evidencia de una frecuente asociación entre fragilidad ósea y calcificación vascular sugiere, además, que pueda existir una relación causal entre ambas. Los factores patogénicos implicados en ambos procesos todavía en gran parte se desconocen⁴³.

En 2004, un estudio realizado en una cohorte demostró que la progresión de calcificación vascular estaba íntimamente ligada con la pérdida de hueso⁴⁴. En el mismo sentido, otro estudio reciente con seguimiento durante cuatro años demostró que la mayor progresión de calcificaciones vasculares se relacionaba no sólo con un mayor descenso de masa ósea, sino también con una mayor incidencia de fracturas osteoporóticas⁴⁵. Resultados similares han sido publicados en pacientes en diálisis, mostrando una mayor prevalencia de calcificaciones vasculares en vasos de mediano y pequeño calibre en pacientes con un mayor número de fracturas vertebrales⁴⁶.

En consecuencia, la información sobre este tema sugiere que la pérdida de masa ósea, el aumento de fracturas y una mayor prevalencia de calcificaciones vasculares podrían ser fenómenos asociados y no sólo dependientes de la edad^{45,47-49}. Para ayudar a esclarecer la relación entre masa ósea, calcifi-

caciones vasculares y los factores implicados, los modelos murinos KO han sido de vital importancia. Un buen ejemplo es el ratón KO para OPG, un receptor soluble señuelo de TNF-alfa, que desarrolla osteoporosis grave y calcificación medial y subíntima, hallazgos que indican que esta proteína tiene efectos paradójicos en la mineralización ósea y en la calcificación vascular⁵⁰. OPG se une e inhibe al ligando del activador del receptor de factor nuclear kappa beta (RANKL)⁵¹, que activa a RANK y es esencial para la maduración de los osteoclastos progenitores. Los ratones con deficiencia en OPG presentan un aumento de calcificación vascular en las arterias y osteoporosis atribuida a la estimulación de la actividad osteoclastica. Los mecanismos por los cuales OPG y RANKL influyen en las calcificaciones vasculares todavía se desconocen, aunque nuevos estudios han implicado como factor mediador a la BMP-4⁵².

La proteína transmembrana Klotho, implicada en el envejecimiento y que desempeña un papel crítico en la regulación

del Ca, P y síntesis de vitamina D, también ha sido implicada en esta asociación^{53,54}. Ratones KO para el gen *Klotho* desarrollan hiperfosforemia, calcificaciones vasculares y alteraciones en los osteoblastos y osteoclastos que conducen a una osteopenia de bajo remodelado^{16,55,56}.

En conclusión, al complejo escenario de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral en la ERC, se han añadido nuevos factores como el FGF-23-Klotho. La calcificación vascular, una de las alteraciones más importantes del metabolismo mineral, se asocia de una manera muy estrecha con la mortalidad en pacientes con ERC y más allá de un simple proceso físico-químico, su aparición está regulada de una manera compleja, y actualmente se están dedicando muchos esfuerzos a entender su regulación. Además, aspectos como la relación inversa entre calcificación vascular y desmineralización ósea y la existencia de factores y vías de señalización comunes constituyen un nuevo ámbito de investigación.

CONCEPTOS CLAVE

1. Debido a sus efectos sobre riñón, la glándula paratiroides y el metabolismo de la vitamina D, el FGF-23 se ha añadido a la lista de reguladores del metabolismo óseo en la enfermedad renal crónica.
2. La calcificación vascular, una complicación importante de la enfermedad renal crónica, está sujeta a una compleja regulación en la que intervienen factores promotores e inhibidores del proceso de mineralización.
3. Estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales han demostrado una asociación entre la progresión de la calcificación vascular y la desmineralización ósea, sugiriendo que entre ambos procesos existe una interrelación que implica a mediadores comunes que va más allá del conocido efecto que tiene la edad sobre ambas alteraciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torregrosa JV, Bover Sanjuán J, Cannata Andía J. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2011;31:3-32.
2. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, 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.
3. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care* 2008;35:215-237.
4. Groothoff JW, Lilien MR, Van de Kar NC, Wolff ED, Davin JC. Cardiovascular disease as a late complication of end-stage renal disease in children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:374-9.
5. KBS. Calcium and Phosphorus Homeostasis. In: Avner ENP (ed.). *Pediatric Nephrology*, 5 ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2005. p. 1347-73.
6. Jüppner HB. *Parathyroid Hormone*. Philadelphia: Lippincot: Williams & Wilkins; 1999.
7. Koch Nogueira PC, David L, Cochat P. Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:342-6.
8. Drueke TB. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1141-52.
9. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y. Targeted ablation of FGF-23 demonstrates an essential physiological role of FGF-23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004;113:561-8.
10. Fukagawa M, Kazama JJ. FGF23: its role in renal bone disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1802-6.
11. Liu S, Tang W, Zhou J. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1305-15.
12. Stubbs JR, Liu S, Tang W. Role of hyperphosphatemia and 1,25-dihydroxyvitamin D in vascular calcification and mortality in fibro-

- blastic growth factor 23 null mice. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2116-24.
13. Komaba H, Fukagawa M. FGF23: a key player in mineral and bone disorder in CKD. *Nefrologia* 2009;29:392-6.
 14. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007;117:4003-8.
 15. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997;390:45-51.
 16. Naveh-Manly T, Silver J. Regulation of parathyroid hormone gene expression by hypocalcemia, hypercalcemia, and vitamin D in the rat. *J Clin Invest* 1990;86:1313-9.
 17. Durán CE, Torregrosa JV, Almadén Y. Dynamics of calcium-regulated PTH secretion in secondary hyperparathyroidism: comparison between "in vivo" vs. "in vitro" responses. *Nefrologia* 2010;30:73-7.
 18. Silver J, Yalcindag C, Sela-Brown A. Regulation of the parathyroid hormone gene by vitamin D, calcium and phosphate. *Kidney Int Suppl* 1999;73:S2-7.
 19. Silver J, Levi R. Regulation of PTH synthesis and secretion relevant to the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005;S8-12.
 20. Brown EM, Pollak M, Seidman CE. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. *N Engl J Med* 1995;333:234-40.
 21. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol* 1999;277:F157-175.
 22. Baker AR, McDonnell DP, Hughes M. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:3294-8.
 23. Garfia B, Canadillas S, Canalejo A. Regulation of parathyroid vitamin D receptor expression by extracellular calcium. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2945-52.
 24. Naveh-Manly T, Marx R, Keshet E. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid in vivo. *J Clin Invest* 1990;86:1968-75.
 25. Canadillas S, Canalejo A, Santamaría R, Rodríguez ME, Estepa J, Martín-Malo A, et al. Calcium-sensing receptor expression and parathyroid hormone secretion in hyperplastic parathyroid glands from humans. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2190-7.
 26. Rodríguez M, Canadillas S, López I. Regulation of parathyroid function in chronic renal failure. *J Bone Miner Metab* 2006;24:164-8.
 27. Locatelli F, Cannata-Andia JB, Druke TB. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:723-31.
 28. Canalejo R, Canalejo A, Martínez-Moreno JM, Rodríguez-Ortiz ME, Estepa JC, Mendoza FJ, et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1125-35.
 29. Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E, Landing B. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1990;38:931-6.
 30. Hruska KA, Choi ET, Memon I, Davis TK, Mathew S. Cardiovascular risk in chronic kidney disease (CKD): the CKD-mineral bone disorder (CKD-MBD). *Pediatr Nephrol* 2010;25:769-78.
 31. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, 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.
 32. Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, Zhang Q, Weissberg PL, Shanahan CM. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:489-94.
 33. Giachelli CM, Speer MY, Li X, Rajachar RM, Yang H. Regulation of vascular calcification: roles of phosphate and osteopontin. *Circ Res* 2005;96:717-22.
 34. Moe SM, O'Neill KD, Duan D, Ahmed S, Chen NX, Leapman SB, et al. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 2002;61:638-47.
 35. Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993;91:1800-9.
 36. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:213-6.
 37. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnen AH, Böhm R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003;361:827-33.
 38. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang M-S, Luethy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-19.
 39. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997;386:78-81.
 40. Davies MR, Lund RJ, Hruska KA. BMP-7 is an efficacious treatment of vascular calcification in a murine model of atherosclerosis and chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1559-67.
 41. Frye MA, Melton LJ, 3rd, Bryant SC, Fitzpatrick LA, Wahner HW, Schwartz RS, et al. Osteoporosis and calcification of the aorta. *Bone Miner* 1992;19:185-94.
 42. Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4246-53.
 43. Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez-García M, et al. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int* 2008;19:1161-6.
 44. Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C, Naves-Díaz M, Díaz-López JB, Díaz-Corte C. Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:239-46.
 45. London GM, Marty C, Marchais SJ. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1943-51.
 46. Matias PJ, Ferreira C, Jorge C, Borges M, Aires I, Amaral T, et al. 25-hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:611-8.
 47. 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;19:1827-35.

48. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12:1260-8.
49. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res* 2004;95:1046-57.
50. Panizo S, Cardús A, Encinas M. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway. *Circ Res* 2009;104:1041-8.
51. Torres PU, Prie D, Molina-Bletry V, Beck L, Silve C, Friedlander G. Klotho: an antiaging protein involved in mineral and vitamin D metabolism. *Kidney Int* 2007;71:730-7.
52. Wang Y, Sun Z. Current understanding of klotho. *Ageing Res Rev* 2009;8:43-51.
53. Wong YF, Xu Q. Ablation of klotho and premature aging: is 1,25-dihydroxyvitamin D the key middleman? *Kidney Int* 2009;75:1137-9.
54. Kuro-o M. Klotho as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:437-41.