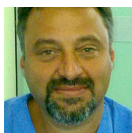


IN DEPTH REVIEW

Calcificazione arteriosa della media: dalla patogenesi alla diagnosi



Annibale Marinelli¹, Valentina Pistolesi², Franco Della Grotta¹, Anteo Di Napoli³

(1) *Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Anzio, Anzio (Roma)*

(2) *Nefrologia e Dialisi, Università "La Sapienza", Roma*

(3) *Registro Italiano di Dialisi e Trapianto Renale, Roma*

Abstract

I soggetti con insufficienza renale cronica (IRC) presentano una elevata mortalità cardiovascolare rispetto alla popolazione generale e in parte questo è secondario allo sviluppo della calcificazione arteriosa della media (AMC-arterial media calcification).

Ad oggi non vi è ancora concordanza tra gli studiosi se considerare la calcificazione della media come entità separata o associata alla calcificazione dell'intima (AIC-arterial intimal calcification) in una unica patologia vascolare.

La patogenesi delle mediocalcinosi è multifattoriale e consta di diverse fasi che in parte si sovrappongono tra loro e che possono schematicamente così distinguersi; stress ossidativo, disfunzione endoteliale, shear stress, neoangiogenesi, degradazione della matrice extracellulare.

Le cellule endoteliali stimolano la neoangiogenesi con passaggio di citochine infiammatorie e di cellule osteoprogenitrici nella tonaca media, le VSMCs e i periciti si trasformano in cellule simil-osteoblastiche con produzione di cristalli di idrossiapatite attraverso un processo attivo regolato da fattori promotori e inibenti.

Anche se attualmente non esiste una metodica "gold standard", la radiologia classica rappresenta una indagine strumentale in grado di riconoscere la AMC in assenza di AIC severa, anche se la visualizza solo in presenza di un diffuso interessamento dei vasi.

L'ecografia e la RX mammografia di recente utilizzo in questo campo, pur con limitazioni, potrebbero essere impiegate sia come alternative diagnostiche sia come indagini per un riconoscimento in fase iniziale della AMC, permettendo di individualizzare i soggetti esposti a maggior rischio.

Recettori per il calcio (CaSR, calcium sensing receptor) e per la vitamina D (VDR, vitamin D receptor) sono stati identificati nelle cellule muscolari lisce della parete vascolare (VSMC, vascular smooth muscle cells).

Considerando il ruolo essenziale delle VSMC nella patogenesi della AMC, potrebbe essere importante identificare precocemente i pazienti che sviluppano questo tipo di calcificazione per iniziare, quando chiaramente indicato, farmaci quali il paricalcitol e il cinacalcet.

Parole chiave: calcificazione arteriosa della media, calcificazione di Monckeberg, calcificazioni vascolari, cellule muscolari lisce vascolari, insufficienza renale cronica, ultrasonografia

Arterial media calcification: from pathogenesis to diagnosis

Patients with chronic kidney disease (CKD) have a higher cardiovascular mortality than the general population, in partly due to the development of arterial media calcification (AMC).

It is still a matter of discussion as to whether arterial intimal calcification (AIC) and AMC should be considered as distinct entities with different pathogenesis or as a single nosological entity.

The pathogenesis of mediocalcinosis is multifactorial. It consists of several stages which overlap; oxidative stress, endothelial dysfunction, shear stress, neoangiogenesis, degradation of the extracellular matrix.

Endothelial cells stimulate angiogenesis both by passage of inflammatory cytokines and by migration of osteoprogenitor cells through the tunica media. VSMCs and pericytes are transformed into osteoclast-like cells with production of calcifying matrix vesicles through an active process regulated by promoters and inhibitors factors.

Currently, radiology modalities are the only imaging methods that can be used to detect AMC in non-overlapping areas of vessels but X-ray imaging only allows us to identify this lesion when the vessel is widely calcified.

Recently, ultrasonography and RX mammography has also been used as an alternative tool for the diagnosis of AMC in patients affected by CKD and they can be used to recognize it earlier than X-ray imaging, which will aid in the treatment of high-risk patients

Calcium-sensing receptor (CaSR) and vitamin D receptor (VDR) have been identified in vascular smooth muscle cells (VSMC).

Considering the essential role of VSMC in the pathogenesis of AMC, it could be important to identify in an early stage patients who develop this shape of arterial calcification to start drugs as cinacalcet or paricalcitol when possible.

Key words: arterial medial calcification, chronic renal failure, Monckeberg's calcification, ultrasonography, vascular calcification, vascular smooth muscle cells

Introduzione

I soggetti con insufficienza renale cronica presentano una aumentata mortalità cardiovascolare rispetto alla popolazione generale [1] e in parte questo è secondario allo sviluppo delle calcificazione arteriosa della media (AMC).

La AMC, arteriosclerosi o calcificazione di Monckeberg, si sviluppa con decorso lineare nella parete arteriosa e non determina stenosi e/o ostruzione all'interno del lume vascolare.

Interessa tipicamente la tonaca media della parete arteriosa e in relazione alla sua estensione, si associa a rigidità vascolare, ad aumentata pressione arteriosa differenziale e a sovraccarico cardiaco. Caratteristicamente può interessare non solo le arterie di calibro maggiore, ma anche le arterie di distribuzione di minor calibro come le radiali e ulnari dell'avambraccio o le tibiali della gamba; è inoltre responsabile della necrosi cutanea che si manifesta nell'ambito del processo della calcifilassi.

Gli studi fin qui eseguiti, hanno evidenziato una correlazione tra sviluppo di AMC e diabete, età dialitica, ipercalcemia, iperfosforemia e assunzione di chelanti del fosforo a base di calcio [2] (full text).

Peraltro, Moe [3] (full text), Coen [4] (full text) and Schlieper [5] (full text), hanno mostrato come nei soggetti giovani in dialisi sottoposti a trapianto di rene (età media < 50 anni), la AMC e non la calcificazione arteriosa dell'intima (AIC-arterial intimal calcification) sia la calcificazione arteriosa maggiormente rappresentata.

Patogenesi della calcificazione della media

Ad oggi non vi è concordanza tra gli studiosi se considerare le calcificazioni della media come entità separata o associata alla calcificazione dell'intima in una unica patologia vascolare [6] (full text).

Nonostante la AMC si associ ad uno stato di infiammazione cronica [2] (full text) [7], i monociti e i macrofagi come anche i depositi di lipidi sono assenti nella tonaca media dell'arteria rispetto a quanto avviene nelle calcificazioni dell'intima [8].

La patogenesi delle mediocalcinosi è multifattoriale e consta di diverse fasi che in parte si sovrappongono tra loro e che possono schematicamente così distinguersi; stress ossidativo, disfunzione endoteliale, shear stress, neoangiogenesi, degradazione della matrice extracellulare, trasformazione delle VSMC e dei periciti in cellule simil-osteoblastiche con produzione di cristalli di idrossiapatite.

Lo stress ossidativo, tipico dell'insufficienza renale e della dialisi, sembra avere un ruolo chiave in tutte le fasi del processo di calcificazione in quanto contribuisce alla disfunzione endoteliale [9] (full text), [10] e si associa ad aumentati livelli di VEGF (*vascular endothelial growth factor*), di metallo-proteinasi e di BMP-2 (*bone morphogenetic protein*) che con meccanismi differenti e sinergici contribuiscono allo sviluppo della medio-calcinosi [11] [12] [13] [14].

La disfunzione endoteliale è conseguenza della ridotta sintesi di ossido nitrico da parte delle cellule endoteliali [15] (full text) ed è responsabile della alterata vasodilatazione ossido-nitrico mediata tipica dell'insufficienza renale con conseguente aumento dello shear-stress e della rigidità della parete vascolare [16]. Lo *shear-stress* di fatto contribuisce alla calcificazione della media dell'arteria stimolando la sintesi di BMP-2 e 4 da parte delle cellule endoteliale e delle VSMC [16] [17] (full text).

D'altra parte l'ossido nitrico sembra inibire il processo di trasformazione osteoblastica delle VSMC interferendo sull'attività di mediatori quali il TGF- β [18] (full text).

Negli ultimi anni, l'attenzione si è focalizzata sulla possibile compartecipazione della neoangiogenesi nel determinismo delle lesioni vascolari.

Il VEGF, prodotto soprattutto dalle cellule endoteliali [19] è il maggior responsabile della neoangiogenesi oltre ad avere un ruolo attivo nella trasformazione delle VSMC in cellule ossee [20] (full text).

Questi nuovi vasi originano principalmente dai vasa-vasorum dell'avventizia ed in misura inferiore dal lume dell'arteria.

La neoangiogenesi contribuisce al passaggio nella tonaca media sia di citochine infiammatorie come il TNF- α che mediano la trasformazione simil-osteoblastica delle VSMC sia la migrazione di cellule osteoprogenitrici come i periciti dal tessuto avventiziale [20] (full text)

Kamat e al. [21], trovarono per primi una associazione tra la formazione di nuovi vasi e lo sviluppo di calcificazione. I microvasi erano presenti non solo a livello dell'intima ma anche a livello della tonaca media e gli Autori evidenziarono come le calcificazioni fossero presenti esclusivamente nelle zone di neoangiogenesi sebbene istologicamente non tutte le zone con neovasi presentassero deposizione di calcio.

Un interessante lavoro su questo argomento è stato recentemente pubblicato da Staub e coll. [22] (full text). Utilizzando il mezzo di contrasto ecografico a livello delle carotidi, gli Autori rilevano come il tracciante visualizzi i vasa-vasorum dell'avventizia quale espressione della neoangiogenesi; la neovascolarizzazione evidenziata con il mezzo di contrasto ecografico nel tessuto avventiziale, correla con i neovasi presenti all'esame istologico [23].

Questi dati sono stati confermati dal lavoro di Ballanti e coll. [24] che evidenziano come la calcificazione della media inizi dal lato avventiziale per poi coinvolgere tutta la tonaca muscolare.

Altro elemento fondamentale nella patogenesi della mediocalcinosi è rappresentato dalle metallo-proteinasi e in particolare delle MMP-2 e 9 e della catepsina-S i cui livelli sono aumentati nell'insufficienza renale [25].

L'elastina, secreta dalle VSMC, costituisce la proteina più abbondante nella parete vascolare e la sua degradazione, che avviene nelle fasi precoci del processo di calcificazione, precede il processo di calcificazione dell'arteria [26]. Le metallo-proteinasi secrete dalle cellule muscolari lisce (VSMC) della tonaca media attraverso la degradazione della matrice extracellulare facilitano lo sviluppo del microcircolo neoformato [27] (full text). L'interazione tra i peptidi elastina-derivati [28] e i recettori per l'elastina e la laminina (ELR) induce la trasformazione della VSMC in cellula simil-osteoblastica [29].

Kumata e coll [30] evidenziarono la presenza di metallo-proteinasi e la degradazione dell'elastina nelle stesse aree di calcificazione della tonaca media pur in assenza di cellule infiammatorie.

Il momento cruciale nel processo di calcificazione della media è legato alla trasformazione della cellula muscolare liscia in cellula simil-osteoclastica che avviene attraverso la sintesi di proteine morfogenetiche dell'osso quali BMP-2 e BMP-4 [31] (full text) [32] [33] (full text), prodotte in particolare dalle cellule endoteliali, dalle VSMC e dai periciti e i cui livelli aumentano in condizioni di stress ossidativo e infiammazione quali l'insufficienza renale e il diabete [14] [34] (full text).

Le BMP stimolano la produzione di VEGF [35] e soprattutto con la BMP-2 [36], permettono in condizioni di iperfosforemia, il passaggio del fosforo all'interno della VSMC attraverso l'attivazione di co-trasportatori sodio-fosforo, come il Pit-1 [37] (full text)

Il fosforo attivando fattori di trascrizione quali il $\text{cbf-}\alpha 1$ (core binding factor- $\alpha 1$) [38] (full text) [39], induce l'espressione di fosfatasi alcalina e di proteine della matrice ossea (collagene I, osteocalcina) [3] (full text).

In condizioni fisiologiche la VSMC della tonaca media presenta un fenotipo contrattile dovuto alla presenza di proteine del cito-scheletro quali l'actina e la miosina [40].

L'iperfosforemia quindi comporta una perdita di queste proteine strutturali [41] (full text), inducendo da un lato la sua trasformazione in cellula simil-osteoblastica con produzione di vescicole contenenti cristalli di apatite [42] (full text), dall'altro determinando la morte cellulare o apoptosi della stessa [43] (full text). In entrambi i casi comunque, la sua trasformazione determina la prima formazione di un nido di calcificazione all'interno della parete del vaso. Come espresso da Shanahan e al. [44] (full text), queste modificazioni cellulari potrebbero essere una risposta compensatoria della VSMC alle condizioni avverse mutando il loro fenotipo da contrattile a osteosintetico per eliminare l'accumulo di calcio e fosforo all'interno della cellula; le cellule che non riescono in questo passaggio vanno incontro direttamente a morte.

L'ipercalcemia agisce sulle VSMC in parte sinergicamente con il fosforo in parte autonomamente. In particolare il calcio sembra intervenire nell'induzione del co-trasportatore sodio-fosforo, e soprattutto, nella apoptosi della VSMC [44] (full text).

Accanto a fattori promotori, il processo di calcificazione arteriosa è regolato da sostanze inibitorie quali la matrix gla protein (MGP), la fetuina, il pirofosfato, l'osteopontina, l'osteoprotegerina (OPG), la BMP-7 prodotte sia a livello locale che sistemico [45].

La MGP è una proteina vitamina K dipendente della matrice extracellulare sintetizzata dalle VSMC che modula la sintesi di BMP-2 e di BMP-4 [46] (full text), [47] (full text). La MGP inibisce la sintesi endoteliale di VEGF, mentre il BMP-2 e BMP-4 come il $\text{TGF}\beta 1$ ne stimolano la produzione [47] (full text).

Anche il pirofosfato viene prodotto localmente dalle VSMC e dagli osteoblasti, e rappresenta il maggiore inibitore della calcificazione. Viene idrolizzato dalla fosfatasi alcalina e come l'osteopontina inibisce la formazione dei cristalli di idrossiapatite [48] (full text).

Al contrario, la fetuina è una proteina circolante negativa dell'infiammazione sintetizzata dal fegato i cui livelli sono ridotti nei pazienti con calcificazione in dialisi e che agisce stabilizzando nelle VSMC i complessi calcio-fosforo inibendone così l'aggregazione [49].

Diverso è il meccanismo d'azione della OPG. Il RANKL è una proteina prodotta dagli osteoblasti, che, attivando il recettore RANK presente nelle cellule osteoprogenitrici, stimola la VSMC a produrre BMP-4. La OPG esplica il suo meccanismo d'azione, inibendo il legame RANKL-RANK [50] (full text).

In un recente studio autoptico condotto in 31 nefropatici, Koleganova e al. [51] (full text), hanno evidenziato come nei soggetti con medio-calcosi (8 soggetti) vi fosse una significativa espressione di markers induttori di calcificazione quali il Cbfa-1, il Pit-1, il RANK, la BMP-2 mentre la proteina C reattiva e il TNF- α , quali indici di infiammazione, non sono statisticamente aumentati. Allo stesso modo, inibitori quali la fetuina e la MGP sono significativamente espressi nelle aree di calcificazione della media mentre non vi sono differenze nella presenza di osteoprotegerina e osteopontina tra arterie con e senza mediocalcosi.

Diagnosi di calcificazione arteriosa della media

Attualmente le tecniche diagnostiche maggiormente utilizzate per lo studio delle CV sono rappresentate dalle indagini tomografiche computerizzate quali la EBCT e la MSCT attraverso le quali è possibile misurare la quantità di calcio presente nelle arterie [52] [53] anche se non permettono di distinguere tra le calcificazioni della media e dell'intima.

D'altra parte gli studi sin qui condotti non hanno mostrato una concordanza tra calcificazioni e stenosi coronariche [54] [55] [56] (full text)

Comunque visto l'alto costo, l'esposizione del paziente a un maggior quantitativo di radiazioni e il loro utilizzo in centri diagnostici specializzati, vengono soprattutto impiegate in studi di ricerca.

Anche se attualmente non esiste una metodica "gold standard", lo studio radiologico della pelvi (anche se espone al rischio di falsi negativi per presenza di meteorismo intestinale) e, della coscia soprattutto, rappresentano indagini strumentali in grado di riconoscere la AMC in assenza di calcificazioni intimali severe.

La radiologia rispetto alle tecniche tomografiche computerizzate offre il vantaggio del basso costo, del minor rischio di esposizione del paziente a radiazioni e della ripetizione a distanza di tempo anche se di fatto permette di visualizzare questo tipo di calcificazione solo in presenza di un diffuso interessamento del vaso attraverso la presenza del "railroad track sign" o "aspetto a binario di treno" [2] (full text) [57] (full text) (figura 1 e figura 2). Lo studio radiografico dell'aorta addominale in proiezione laterale non permette invece di discriminare tra AMC e AIC.

In passato, [58] e anche recentemente [59] (full text) [60], l'ecografia è stata utilizzata per il riconoscimento di questo tipo di danno vascolare.

L'ecografia, permette non solo di evidenziare la medio-calcosi conclamata, ma anche di riconoscere questo tipo di calcificazione lineare in uno stadio iniziale (figura 3, figura 4, figura 5). In una recente pubblicazione abbiamo rilevato come l'indagine radiologica risultasse ne-

gativa in 23/43 pazienti con calcificazioni lineari della tonaca media evidenziate ecograficamente a livello dell'arteria femorale superficiale [61].

L'arteria femorale superficiale costituisce un ottimo vaso da studiare ecograficamente in quanto è superficiale, presenta un decorso rettilineo e in relazione alla sua lunghezza offre la possibilità di rilevare la presenza di AMC anche in presenza di AIC isolate. D'altra parte, London e Lehto [2] (full text) [57] (full text) avevano sottolineato già in precedenza l'associazione tra AMC dell'arteria femorale superficiale e aumento di mortalità in dialisi e nel diabete.

L'ecografia in B-mode rispetto alla radiografia consente non solo di identificare le calcificazioni della media e dell'intima ma anche di visualizzare le placche aterosclerotiche non calcifiche. I centri di nefrologia sempre più spesso sono provvisti di un ecografo per il posizionamento dei cateteri venosi centrali e pertanto c'è la concreta possibilità di eseguire lo studio della AMC e in genere delle CV.



Figura 1.
Radiografia del femore negativa per calcificazioni vascolari (M, 36 aa in HD da 11 anni).



Figura 2.
Presenza di calcificazioni a binario "railroad track sign" dell'arteria femorale superficiale e profonda (F, 43 aa in HD da 15 aa).

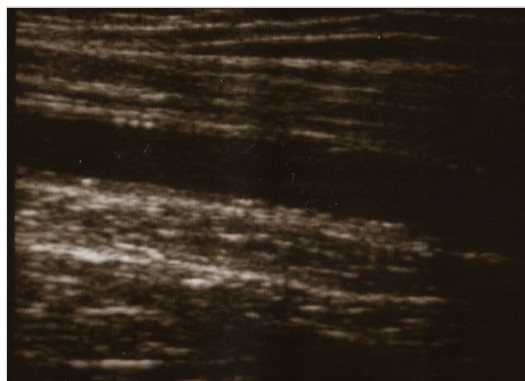


Figura 3.
Iniziali spots calcifici nella tonaca media dell'arteria femorale superficiale visibile all'esame ecografico (M, 40 aa in HD da 2 aa).

Un limite della metodica è che, come tutte le indagini ultrasonografiche, l'ecografia rimane una metodica operatore-dipendente.

Il fatto che la radiologia e l'ecografia non permettano di distinguere tra calcificazione dell'intima e della media quando coesistono nello stesso segmento di arteria, non è un limite delle metodiche diagnostiche utilizzate, ma è secondario all'interessamento della tonaca media da parte di placche aterosclerotiche calcificate adiacenti [62] (full text).

La radiografia e l'ecografia pertanto potrebbero avere pertanto un ruolo minore per lo studio della AMC nei soggetti con età anagrafica avanzata che sono a rischio maggiore di sviluppare calcificazioni intimali diffuse ma sarebbero invece di ausilio nei giovani pazienti (intesi come al di sotto dei 55 anni).

I giovani che iniziano la dialisi spesso non presentano CV e quindi AMC [63] che possono poi sviluppare con il proseguo del trattamento dialitico sostitutivo; in tale ambito pertanto, l'ecografia potrebbe permettere di identificare i soggetti più esposti al rischio di AMC in una fase precoce, ottimizzando al meglio le scelte terapeutiche.

È importante rilevare che, quantunque la popolazione dialitica sia sempre più anziana, circa il 17% dei prevalenti in trattamento dialitico sostitutivo presenta una età inferiore ai 55 anni secondo quanto riportato dal Registro Dialisi del Lazio del 2011 [64].

Recentemente la RX mammografia ha mostrato come la presenza di calcificazioni vascolari a livello della ghiandola mammaria (*BAC-breast arterial calcification*) (figura 6) correlino con la AMC a livello periferico e come queste colpiscano i nefropatici se confrontati con i soggetti sani [65] (full text); infatti, in tutti i soggetti positivi per BAC in cui è stato eseguito l'esame istologico, la calcificazione dell'arteria è limitata alla membrana elastica interna e alla tonaca media mentre sono assenti le alterazioni vascolari tipiche dell'aterosclerosi e le calcificazione dell'intima. Nello stesso articolo, [65] (full text) gli Autori hanno poi evidenziato

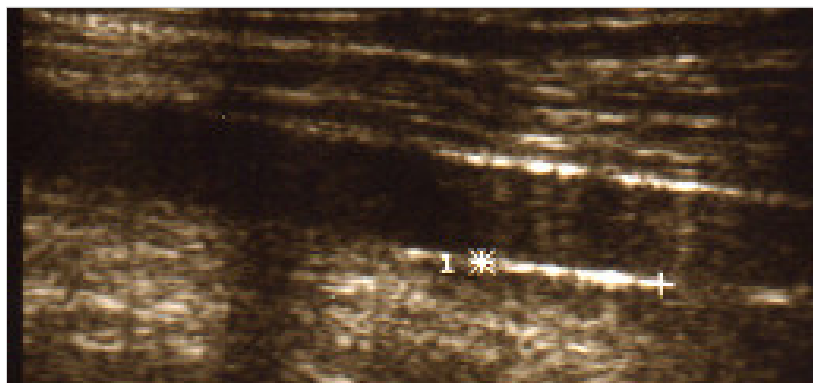


Figura 4.
Parziale deposizione lineare di calcio su entrambe le pareti dell'arteria (M, 42 aa in HD da 3 aa).

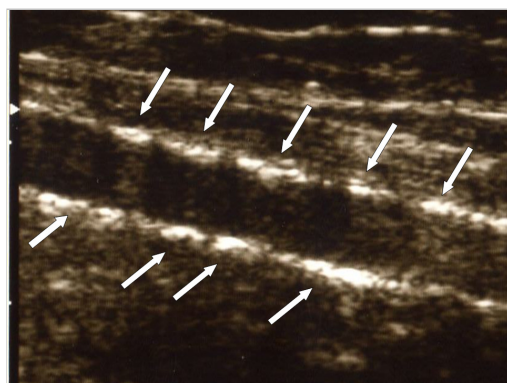


Figura 5.
Diffusa deposizione lineare di calcio (M, 31 aa in HD da 7 aa).

come in 21/62 pazienti con presenza di AMC a livello degli arti inferiori evidenziata alla radiologia, la BAC è presente nel 90% dei casi mentre un terzo dei casi con BAC positiva risulti negativa nei radiogrammi standard.

O'Neill e coll. [66] (full text) hanno successivamente evidenziato comela BAC fosse anche presente nei soggetti con insufficienza renale cronica non ancora avviati al trattamento sostitutivo sebbene l'esame mammografico risultasse negativo per calcificazione in tutti e 19 casi con età inferiore ai 50 anni.

Questi risultati confermano in parte quanto descritto da Shroff e coll. [43] (full text) in 34 bambini affetti da patologia renale (10 in pre-dialisi, 24 in dialisi); anche se il "calcium load" del vaso è aumentato in tutti i nefropatici rispetto ai controlli, la calcificazione della lamina elastica interna e della tonaca media è rilevabile all'esame istologico esclusivamente nei soggetti in dialisi.

Quindi anche se l'ecografia, e la RX mammografia non permettono di quantificare il "calcium score" come le tecniche tomografiche computerizzate, possono costituire delle indagini strumentali estremamente valide nella pratica quotidiana per la possibilità di visualizzare la AMC in una fase iniziale in casi selezionati (giovani nefropatici e diabetici), fermo restando ovviamente la possibilità di utilizzare la RX mammografia come indagine strumentale esclusivamente nel sesso femminile.

La RX mammografia è un esame attualmente raccomandato nelle donne con età superiore ai 40 anni per la prevenzione del carcinoma mammario e rientra comunque tra gli esami proposti dai centro trapianti per l'immissione in lista di attesa.

Attualmente non vi sono studi clinici che hanno valutato l'evoluzione della AMC in dialisi; gli unici effettuati, sono stati eseguiti con tecniche tomografiche computerizzate atti a valutare il rallentamento o la progressione delle CV in toto nel tempo in risposta a regimi terapeutici differenti. L'esame radiografico, l'ecografia e la mammografia possono offrire la possibilità di una valutazione dello "score calcifico" nella medio-calcinosi ma solo in termini semiquantitativi (AMC assente/presente per la radiologia, AMC assente/ parziale/diffusa per l'ecografia e assente/monovasale/plurivasale per la mammografia).

Recettori per il calcio (CaSR-calcium sensing receptor) e per la vitamina D (VDR-vitamin D receptor) sono stati identificati poi in cellule di differenti organi e in particolare a livello delle VSMC [67] [68] e delle cellule endoteliali [69].

Agendo su questi recettori, sia i calciomimetici, sia gli analoghi della vitamina D sembrano ridurre la sintesi di BMP-2 da parte delle VSMC e quindi la loro trasformazione in cellule simil-osteoblastiche [70] [71].

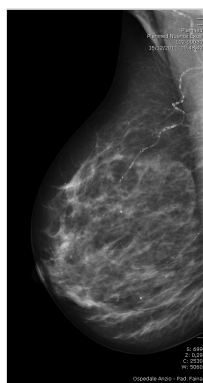


Figura 6.
Calcificazione arteriosa della ghiandola mammaria (donna di 49 aa in HD da 8 aa).

Le VSMC contribuiscono anche allo sviluppo delle calcificazioni intimali ma non in modo esclusivo come per la AMC ma cooperando in sinergia soprattutto con i macrofagi e, sebbene CaSR e VDR siano stati identificati anche in queste cellule infiammatorie, minori sono i dati in letteratura sull'azione dei calcio-mimetici e degli analoghi della vitamina D a tale livello [72] [73] (full text).

Pertanto, dato il ruolo essenziale delle VSMC nella patogenesi della medio-calcinosi, potrebbe essere interessante studiare questi farmaci in soggetti che sviluppano quasi esclusivamente calcificazioni arteriose della media.

Lo studio ADVANCE [74] (full text), sebbene abbia evidenziato di ridurre la progressione delle CV e delle calcificazioni valvolari, è stato condotto in pazienti in dialisi con una età media maggiore di 60 anni (61,5±12,7 anni) e quindi non è dato sapere se gli effetti siano stati più significativi sulle calcificazioni dell'intima, della media o su entrambe. Non si può escludere pertanto che uno studio condotto in pazienti con età inferiore avrebbe potuto dare dei risultati ancora migliori.

In conclusione, la conoscenza dei meccanismi patogenetici alla base dello sviluppo della AMC in questi ultimi anni, sebbene non del tutto chiarita, si è comunque notevolmente ampliata. L'impiego di metodiche strumentali quali l'ecografia e la mammografia, pur con limitazioni, sembra accrescerne la possibilità di diagnosi.

L'obiettivo del lavoro è stato quello di provare a considerare la AMC come una patologia vascolare in parte differente dalla AIC, sebbene consapevoli di come per molti nefrologi di fatto tale distinzione sia del tutto pleonastica.

Bibliografia

[1] Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ et al. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S112-9

[2] London GM, Guérin AP, Marchais SJ et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2003 Sep;18(9):1731-40 (full text)

[3] Moe SM, O'Neill KD, Duan D et al. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. Kidney international 2002 Feb;61(2):638-47 (full text)

[4] Coen G, De Paolis P, Ballanti P et al. Peripheral artery calcifications evaluated by histology correlate to those detected by CT: relationships with fetuin-A and FGF-23. Journal of nephrology 2011 May-Jun;24(3):313-21 (full text)

[5] Schlieper G, Aretz A, Verberckmoes SC et al. Ultrastructural analysis of vascular calcifications in uremia. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2010 Apr;21(4):689-96 (full text)

[6] Amann K Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2008 Nov;3(6):1599-605 (full text)

[7] Marinelli A, Orlandi L, Stivali G et al. C-reactive protein levels are associated with arterial media calcification in nondiabetic

patients with end-stage renal disease on long-term hemodialysis. Clinical nephrology 2011 Dec;76(6):425-34

[8] Yoshida H, Yokoyama K, Yaginuma T et al. Difference in coronary artery intima and media calcification in autopsied patients with chronic kidney disease. Clinical nephrology 2011 Jan;75(1):1-7

[9] Annuk M, Zilmer M, Lind L et al. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2001 Dec;12(12):2747-52 (full text)

[10] Brunet P, Gondouin B, Duval-Sabatier A et al. Does uremia cause vascular dysfunction? Kidney & blood pressure research 2011;34(4):284-90

[11] Pawlak K, Mysliwiec M, Pawlak D et al. Oxidative stress, phosphate and creatinine levels are independently associated with vascular endothelial growth factor levels in patients with chronic renal failure. Cytokine 2008 Jul;43(1):98-101

[12] Harper SJ, Downs L, Tomson CR et al. Elevated plasma vascular endothelial growth factor levels in non-diabetic predialysis uraemia. Nephron 2002 Mar;90(3):341-3

[13] Pawlak K, Pawlak D, Mysliwiec M et al. Serum matrix metalloproteinase-2 and increased oxidative stress are associated with carotid atherosclerosis in hemodialyzed patients. Atherosclerosis 2007 Jan;190(1):199-204

[14] Dalfino G, Simone S, Porreca S et al. Bone morphogenetic protein-2 may represent the molecular link between oxidative stress

and vascular stiffness in chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2010 Aug;211(2):418-23

[15] Goligorsky MS Endothelial cell dysfunction and nitric oxide synthase. *Kidney international* 2000 Sep;58(3):1360-76 (full text)

[16] Csiszar A, Lehoux S, Ungvari Z et al. Hemodynamic forces, vascular oxidative stress, and regulation of BMP-2/4 expression. *Antioxidants & redox signaling* 2009 Jul;11(7):1683-97

[17] Sorescu GP, Sykes M, Weiss D et al. Bone morphogenetic protein 4 produced in endothelial cells by oscillatory shear stress stimulates an inflammatory response. *The Journal of biological chemistry* 2003 Aug 15;278(33):31128-35 (full text)

[18] Kanno Y, Into T, Lowenstein CJ et al. Nitric oxide regulates vascular calcification by interfering with TGF- signaling. *Cardiovascular research* 2008 Jan;77(1):221-30 (full text)

[19] Carmeliet P Angiogenesis in health and disease. *Nature medicine* 2003 Jun;9(6):653-60

[20] Collett GD, Canfield AE Angiogenesis and pericytes in the initiation of ectopic calcification. *Circulation research* 2005 May 13;96(9):930-8 (full text)

[21] Kamat BR, Galli SJ, Barger AC et al. Neovascularization and coronary atherosclerotic plaque: cinematographic localization and quantitative histologic analysis. *Human pathology* 1987 Oct;18(10):1036-42

[22] Staub D, Patel MB, Tibrewala A et al. Vasa vasorum and plaque neovascularization on contrast-enhanced carotid ultrasound imaging correlates with cardiovascular disease and past cardiovascular events. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2010 Jan;41(1):41-7 (full text)

[23] Coli S, Magnoni M, Sangiorgi G et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity. *Journal of the American College of Cardiology* 2008 Jul 15;52(3):223-30

[24] Ballanti P, Silvestrini G, Pisanò S et al. Medial artery calcification of uremic patients: a histological, histochemical and ultrastructural study. *Histology and histopathology* 2011 Feb;26(2):191-200

[25] Musia? K, Zwoli?ska D Matrix metalloproteinases (MMP-2,9) and their tissue inhibitors (TIMP-1,2) as novel markers of stress response and atherogenesis in children with chronic kidney disease (CKD) on conservative treatment. *Cell stress & chaperones* 2011 Jan;16(1):97-103

[26] Ashwini S and Giachelli CM. Matrix remodeling in vascular calcification associated with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1637-1640

[27] Chung AW, Yang HH, Kim JM et al. Upregulation of matrix metalloproteinase-2 in the arterial vasculature contributes to stiffening and vasomotor dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2009 Sep 1;120(9):792-801 (full text)

[28] Antonicelli F, Bellon G, Debelle L et al. Elastin-elastases and inflamm-aging. *Current topics in developmental biology* 2007;79:99-155

[29] Simionescu A, Philips K, Vyavahare N et al. Elastin-derived peptides and TGF-beta1 induce osteogenic responses in smooth muscle cells. *Biochemical and biophysical research communications* 2005 Aug 26;334(2):524-32

[30] Kumata C, Mizobuchi M, Ogata H et al. Involvement of matrix metalloproteinase-2 in the development of medial layer vascular

calcification in uremic rats. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy* 2011 Jun;15 Suppl 1:18-22

[31] Chen NX, Duan D, O'Neill KD et al. High glucose increases the expression of Cbfa1 and BMP-2 and enhances the calcification of vascular smooth muscle cells. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006 Dec;21(12):3435-42 (full text)

[32] Boström K, Watson KE, Horn S et al. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *The Journal of clinical investigation* 1993 Apr;91(4):1800-9

[33] Hruska KA, Mathew S, Saab G et al. Bone morphogenetic proteins in vascular calcification. *Circulation research* 2005 Jul 22;97(2):105-14 (full text)

[34] Boström KI, Jumabay M, Matveyenko A et al. Activation of vascular bone morphogenetic protein signaling in diabetes mellitus. *Circulation research* 2011 Feb 18;108(4):446-57 (full text)

[35] Moreno-Miralles I, Schisler JC, Patterson C et al. New insights into bone morphogenetic protein signaling: focus on angiogenesis. *Current opinion in hematology* 2009 May;16(3):195-201

[36] Li X, Yang HY, Giachelli CM et al. BMP-2 promotes phosphate uptake, phenotypic modulation, and calcification of human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2008 Aug;199(2):271-7

[37] Li X, Yang HY, Giachelli CM et al. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circulation research* 2006 Apr 14;98(7):905-12 (full text)

[38] Jono S, McKee MD, Murry CE et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circulation research* 2000 Sep 29;87(7):E10-7 (full text)

[39] Moe SM, Duan D, Doehle BP et al. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney international* 2003 Mar;63(3):1003-11

[40] Shanahan CM, Weissberg PL, Metcalfe JC et al. Isolation of gene markers of differentiated and proliferating vascular smooth muscle cells. *Circulation research* 1993 Jul;73(1):193-204

[41] Steitz SA, Speer MY, Curinga G et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. *Circulation research* 2001 Dec 7;89(12):1147-54 (full text)

[42] Shroff RC, McNair R, Skepper JN et al. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2010 Jan;21(1):103-12 (full text)

[43] Shroff RC, McNair R, Figg N et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation* 2008 Oct 21;118(17):1748-57 (full text)

[44] Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A et al. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circulation research* 2011 Sep 2;109(6):697-711 (full text)

[45] Mazzaferro S, Pasquali M, Rotondi S et al. Does any therapy exist for vascular calcifications in uremia? *Journal of nephrology* 2011 May-Jun;24 Suppl 18:S16-24

- [46] Boström K, Tsao D, Shen S et al. Matrix GLA protein modulates differentiation induced by bone morphogenetic protein-2 in C3H10T1/2 cells. *The Journal of biological chemistry* 2001 Apr 27;276(17):14044-52 (full text)
- [47] Shao ES, Lin L, Yao Y et al. Expression of vascular endothelial growth factor is coordinately regulated by the activin-like kinase receptors 1 and 5 in endothelial cells. *Blood* 2009 Sep 3;114(10):2197-206 (full text)
- [48] Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E et al. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009 Jul;20(7):1453-64 (full text)
- [49] Sage AP, Tintut Y, Demer LL et al. Regulatory mechanisms in vascular calcification. *Nature reviews. Cardiology* 2010 Sep;7(9):528-36
- [50] Valdivielso JM [Vascular calcification: types and mechanisms]. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* 2011;31(2):142-7 (full text)
- [51] Koleganova N, Piecha G, Ritz E et al. Arterial calcification in patients with chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009 Aug;24(8):2488-96 (full text)
- [52] Russo D, Corrao S, Miranda I et al. Progression of coronary artery calcification in predialysis patients. *American journal of nephrology* 2007;27(2):152-8
- [53] Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *Journal of the American College of Cardiology* 2002 Feb 20;39(4):695-701
- [54] Robinson J, Tan AU, Wilensky RL et al. Electron-beam computerized tomography correlates with coronary angiogram in chronic kidney disease patients. *American journal of nephrology* 2007;27(3):247-52
- [55] Sharples EJ, Pereira D, Summers S et al. Coronary artery calcification measured with electron-beam computerized tomography correlates poorly with coronary artery angiography in dialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2004 Feb;43(2):313-9
- [56] Haydar AA, Hujairi NM, Covic AA et al. Coronary artery calcification is related to coronary atherosclerosis in chronic renal disease patients: a study comparing EBCT-generated coronary artery calcium scores and coronary angiography. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004 Sep;19(9):2307-12 (full text)
- [57] Lehto S, Niskanen L, Suhonen M et al. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1996 Aug;16(8):978-83 (full text)
- [58] Rabbia C, De Lucchi R, Cirillo R. La patologia non aterosclerotica. In *Minerva Medica Ed. Ecodoppler Vascolare* 1999; 600-610
- [59] Coll B, Betriu A, Martínez-Alonso M et al. Large artery calcification on dialysis patients is located in the intima and related to atherosclerosis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Feb;6(2):303-10 (full text)
- [60] Marinelli A, Loi MR, Londrino F et al. [Vascular calcifications in chronic kidney disease]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia* 2012 Nov-Dec;29 Suppl 57:S83-9
- [61] Marinelli A, Pistolesi V, Luciano P et al. Diagnosis of arterial media calcification in chronic kidney disease. *Cardiorenal Med* 2013; 3: 89-95
- [62] Gross ML, Meyer HP, Ziebart H et al. Calcification of coronary intima and media: immunohistochemistry, backscatter imaging, and x-ray analysis in renal and nonrenal patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2007 Jan;2(1):121-34 (full text)
- [63] Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney international* 2005 Oct;68(4):1815-24
- [64] Registro Regionale Dialisi e Trapianto Lazio (RRDTL), 2011. Disponibile su www.asplazio.it
- [65] Duhn V, D'Orsi ET, Johnson S et al. Breast arterial calcification: a marker of medial vascular calcification in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Feb;6(2):377-82 (full text)
- [66] Hassan NA, D'Orsi ET, D'Orsi CJ et al. The risk for medial arterial calcification in CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2012 Feb;7(2):275-9 (full text)
- [67] Smajilovic S, Hansen JL, Christoffersen TE et al. Extracellular calcium sensing in rat aortic vascular smooth muscle cells. *Biochemical and biophysical research communications* 2006 Oct 6;348(4):1215-23
- [68] Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J et al. VDR-mediated gene expression patterns in resting human coronary artery smooth muscle cells. *Journal of cellular biochemistry* 2007 Apr 15;100(6):1395-405
- [69] Ziegelstein RC, Xiong Y, He C et al. Expression of a functional extracellular calcium-sensing receptor in human aortic endothelial cells. *Biochemical and biophysical research communications* 2006 Mar 31;342(1):153-63
- [70] Koleganova N, Piecha G, Ritz E et al. A calcimimetic (R-568), but not calcitriol, prevents vascular remodeling in uremia. *Kidney international* 2009 Jan;75(1):60-71
- [71] Aoshima Y, Mizobuchi M, Ogata H et al. Vitamin D receptor activators inhibit vascular smooth muscle cell mineralization induced by phosphate and TNF-?. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 May;27(5):1800-6
- [72] Yamaguchi T, Olozak I, Chattopadhyay N et al. Expression of extracellular calcium (Ca²⁺)-sensing receptor in human peripheral blood monocytes. *Biochemical and biophysical research communications* 1998 May 19;246(2):501-6
- [73] Li X, Speer MY, Yang H et al. Vitamin D receptor activators induce an anticalcific paracrine program in macrophages: requirement of osteopontin. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2010 Feb;30(2):321-6 (full text)
- [74] Raggi P, Chertow GM, Torres PU et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Apr;26(4):1327-39 (full text)