

PROFESSIONE NEFROLOGO

# Le calcificazioni coronariche nell'insufficienza renale cronica



Yuri Battaglia<sup>1</sup>, Luigi Russo<sup>2</sup>, Gerasimos Asimakopoulos<sup>2</sup>, Alda Storari<sup>1</sup>

(1) Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Sant'Anna" di Ferrara

(2) Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi, Policlinico Universitario di Napoli

Corrispondenza a: Yuri Battaglia; Via Aldo Moro, 8 44124 Cona ( Ferrara ) Italy ; Tel:+39 0532236460 Fax:+39 0532236460 Mail: [battagliayuri@gmail.com](mailto:battagliayuri@gmail.com)

## Abstract

Il rischio cardiovascolare nei pazienti con insufficienza renale cronica sia in fase conservativa (CKD) sia in fase sostitutiva (ESRD) è maggiore rispetto alla popolazione generale poiché ai fattori di rischio tradizionali si associano i potenti fattori di rischio che sono strettamente collegati con l'insufficienza renale.

Tra questi fattori, negli ultimi anni, notevole importanza è stata posta alle calcificazioni dell'arterie coronariche (CAC) e alla loro progressione nel tempo sia nei pazienti con sia con CKD sia in ESRD.

Molteplici sono le metodiche attualmente accreditate per la valutazione della presenza, entità e progressione delle CAC.

In questa review si discuterà l'importanza delle CAC per il rischio cardiovascolare dei pazienti nefropatici e si descriveranno le metodiche attualmente disponibili per rilevarle e quantizzarle.

Parole chiave: cac, calcificazioni dell'arterie coronariche, ckd, esrd, insufficienza renale cronica

## Vascular calcification in chronic kidney disease

Cardiovascular risk is higher in patients with chronic kidney disease (CKD) or with End-Stage Renal Disease (ESRD) than general population because in addition to the traditional cardiovascular (CV) risk factors, CKD patients also have others non-traditional CV risk factors linked to CKD.

Among these factors, presence and progression of coronary calcifications (CAC) are considered very important in CKD or ESRD patients in recent years.

A number of noninvasive imaging methods are available to detect the presence, extent and progression of CAC.

In this review, we discuss the importance of CAC as non-traditional CV risk factors in CKD patients and the noninvasive methods most frequently used to assess CAC.

Key words: cac, cardiovascular risk, chronic kidney disease, ckd, coronary calcifications, end-stage renal disease, esrd

## Introduzione

Le malattie cardiovascolari sono la causa più frequente di mortalità e morbidità nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica sia in fase conservativa (CKD) sia in fase sostitutiva

(ESRD). Esse sono molto spesso asintomatiche. Pertanto, l'identificazione precoce dei fattori di rischio risulta di fondamentale importanza per ridurre morbilità e mortalità cardiovascolare.

I fattori di rischio tradizionali da soli non sono sufficienti a stratificare in modo soddisfacente il rischio cardiovascolare sia nei pazienti con CKD sia in quelli in ESRD. Di notevole supporto ed importanza clinica risultano i cosiddetti fattori non tradizionali cioè i fattori più strettamente collegati allo stato di insufficienza renale.

Recentemente grande rilievo predittivo è stato riconosciuto alla presenza delle calcificazioni vascolari e soprattutto delle calcificazioni a carico delle arterie coronariche (CAC) ed alla loro progressione nel tempo. Non solo la presenza delle CAC ma anche la loro progressione aumenta notevolmente il rischio cardiovascolare sia nei pazienti con CKD sia in quelli in ESRD.

Molteplici metodi sono attualmente accreditati per la valutazione della presenza, entità e progressione delle CAC.

In questa review si metterà in evidenza l'importanza della presenza delle CAC e della loro progressione e si descriveranno le metodiche attualmente disponibili per rilevarle e quantizzarle nei pazienti sia con CKD sia in quelli in ESRD

## Le calcificazioni coronariche (presenza e progressione), e rischio cardiovascolare

Studi epidemiologici hanno riportato che i pazienti con CKD hanno un rischio maggiore di andare incontro ad un evento fatale piuttosto che di iniziare il trattamento emodialitico [1] (full text) [2]. Questo dato epidemiologico è stato associato al fatto che l'insufficienza cardiaca e la malattia ischemica coronarica sono tra le prime cause di mortalità nei pazienti con CKD [3].

Il rischio cardiovascolare nei pazienti con CKD è maggiore rispetto alla popolazione generale [1] (full text) [3] [4] [5] [6] (full text) [7] poichè ai fattori di rischio tradizionali quali età, sesso maschile, ipertensione, alti livelli di LDL-colesterolo, bassi livelli di HDL-colesterolo, diabete mellito, abitudini voluttuarie quali il fumo e l'alcool, scarsa attività fisica, ipertrofia ventricolare sinistra e familiarità positiva per malattia cardiovascolare precoce, si associano i potenti fattori di rischio che sono strettamente collegati con l'insufficienza renale cronica [8] (full text) [9] [10] (full text) [11] (full text) [12] (full text) [13] (Figura 1) Tutti i fattori di rischio sono da considerare fattori indipendenti, cioè ciascuno di essi è in grado di moltiplicare il rischio cardiovascolare.

Tra i fattori strettamente correlati alla malattia renale cronica, notevole importanza è stata posta alla presenza e progressione delle CAC per il loro impatto clinico sugli eventi cardiovascolari [13] [14] (full text) [15] [16] (full text) [17]

[17] Le CAC sono presenti fin dai stadi precoci della CKD (40 - 60%) [18] [19] (full text) [20] [21] [22] (full text) e la loro prevalenza aumenta con il progredire della CKD; la percentuale dei pazienti in ESRD con CAC è molto elevata (80-90 %). Questo dato indica che le CAC rappresentano un "continuo" dagli stadi precoci a quelli terminali della malattia renale cronica [18] [23] [24] (full text) [25] (full text) [26] [27] (full text) [28] (full text)

La presenza, l'estensione, e la progressione delle CAC è maggiore nei pazienti con CKD o ESRD quando confrontata sia con la popolazione generale sia con i pazienti con documentato alto rischio cardiovascolare e con funzione renale nella norma [29].

Le CAC tendono a progredire rapidamente sia nei pazienti con CKD sia in quelli in ESRD [20] [21] [22] (full text) [30] [31] per meccanismi non ancora del tutto chiari ma verosimilmente differenti nelle due popolazioni. È da sottolineare che il grado di progressione delle CAC è molto variabile tra i pazienti; alcuni non le sviluppano per tutta la durata della insufficienza renale, altri possono presentare solo una minima calcificazione dopo anni di follow-up [32] (full text) [33] [34] a testimoniare che esistono fattori genetici protettivi.

Molti studi hanno identificato numerosi fattori di rischio associati alla progressione delle CAC [29] [35] [36]) ma solo pochi sono stati effettuati per confermare il reale peso di questi fattori di rischio [20], [32] (full text) [37]). Nei pazienti in ESRD la progressione delle CAC è associata all'entità della calcificazione basale, all'età, all'ipertrigliceridemia, alla bassa concentrazione di LDL, all'elevato prodotto calcio-fosforo, ed all'iperfosforemia [24] (full text) [32] (full text) [33] [35] [37] [38] (full text) [39] (full text)). Per quanto riguarda quest'ultima si ritiene che essa determini sia un danno vascolare diretto sia una stimolazione osteoblastica delle VSMCs mediante i recettori PiT-1 [40] (full text). Per quanto riguarda le alterazioni del metabolismo minerale bisogna sottolineare che mentre presenza, estensione e progressione delle CAC sono fortemente associate alle alterazioni della calcemia, della fosforemia e del paratormone nei pazienti con ESRD [41] (full text) [42] (full text) [15] [43] (full text) tale associazione non è stata riscontrata costantemente nei pazienti con CKD [44] (full text). È interessante, tuttavia, notare che alcuni studi hanno riportato che concentrazioni di fosforo a valori alti della normalità sono correlati con una maggiore prevalenza [20] [45] (full text)) ed una più rapida progressione delle CAC [21], [46].

L'estensione della calcificazione coronarica (data dalla somma di tutte le calcificazioni rilevate nell'albero coronarico; definita anche come CAC score totale ed indicato come Total Calcium Score, TCS) [6] (full text), e la rapida progressione delle CAC è associata ad un

**Fig.1**  
**FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI**  
**CORRELATI ALL'IRC**

**Albuminuria**  
**Iperomocisteinemia**  
**Anemia**  
**Alterazione metabolismo Ca/P**  
**Espansione del volume extracellulare**  
**Stress ossidativo**  
**Infiammazione**  
**Malnutrizione**  
**Alterazione bilancio ossido nitrico/endotelina**  
**Disturbi del sonno**  
**Fattori trombogenici**  
**Calcificazioni Arterie Coronariche (CAC)**

*Figura 1.*  
*Fattori di rischio cardiovascolari correlati all'irc*

incrementato rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali [28] (full text) [47] [48] [49]), perché responsabili di cardiomiopatia, di morte cardiaca improvvisa, di ipertrofia ventricolare sinistra [50] (full text), di riduzione della perfusione del letto coronarico e di ischemia miocardica. Tuttavia, bisogna segnalare che risultati contrastanti sono stati riportati sull'associazione tra entità delle CAC ed eventi cardiovascolari [46] [51] [52] (full text). Possibile spiegazione dei risultati discrepanti potrebbe essere il fatto che non è possibile stabilire tutt'oggi se la calcificazione rilevata interessi maggiormente la parete media oppure la parete intima delle arterie coronariche. La diversa localizzazione della calcificazione causa eventi cardiovascolari differenti [51] [53] poiché le calcificazioni dell'intima sono strettamente associate ai processi di aterosclerosi con formazione di placche che determinano stenosi/occlusione dei vasi con conseguenti eventi ischemici acuti mentre le calcificazioni della media sono coinvolte nei processi di arteriosclerosi (sclerosi di Monckeberg) con riduzione dell'elasticità della parete vascolare e conseguente sovraccarico pressorio cardiaco [54] (full text) [55] [56]. Malgrado la presenza di dati discordanti, la presenza e la estensione delle CAC sono considerate fattori predittivi di eventi cardiovascolari e di mortalità cardiovascolare più potenti del Framingham Risk Score da solo [57] (full text) [58] [59] [60] [61]. Maggiore è l'estensione della CAC maggiore è il rischio di eventi cardiaci [46]. Nei pazienti con ESRD, è stato osservato che valori basali di TCS > 400 sono forti predittori di mortalità [62] [63] (full text) [64] [65]. Un valore soglia non è stato ancora riportato per i pazienti con CKD. Tuttavia, in questi pazienti è stato osservato che un valore soglia di TCS pari a 100, quindi di gran lunga inferiore rispetto a quello precedentemente riportato per i pazienti con ESRD, era associato ad una più rapida progressione (75° percentile) e comportava un rischio cardiovascolare molto elevato [46].

## Metodi per valutare la presenza e la progressione delle calcificazioni coronariche

Nelle prima parte si è considerato il ruolo delle CAC nella stratificazione del rischio cardiovascolare nel paziente con CKD. Bisogna tenere conto che la presenza di calcificazioni in qualunque distretto vascolare e non unicamente sulle arterie coronariche è un fattore che aumenta il profilo di rischio cardiovascolare. È pertanto, opinione degli autori che le calcificazioni vascolari debbano essere rilevate, qualunque sia lo stadio CKD, utilizzando metodiche dirette ed indirette.

Di seguito saranno indicate le principali metodiche non invasive che identificano le calcificazioni vascolari.

### EBCT - MSCT

L'Electron Beam TC (EBCT) e la Multislice TC (MSCT) sono considerate il gold standard nello studio delle CAC, e delle calcificazione delle valvole cardiache. Le due metodiche sono tra di loro equivalenti in accuratezza e riproducibilità anche se utilizzano due differenti piattaforme di immagini [66] [67] [68]; esse sono ben validate, non sono invasive e non richiedono l'utilizzo del mezzo di contrasto.

La EBCT è presente solo in pochi centri di ricerca, ha elevati costi di gestione, è dedicata alla sola valutazione delle calcificazioni coronariche e delle valvole cardiache, ed espone il paziente ad una alta dose di radiazioni. La MSCT è presente in quasi tutte le unità di radiologia, è impiegata nella normale routine radiologica, espone il paziente ad una dose di radiazione minore rispetto alla EBCT.

Gli score per quantificare l'estensione delle CAC sono quello di Agatston [69], quello volumetrico [70] e quello di massa [53]. Gli scores volumetrico e di massa sono sicuramente più riproducibili ed appropriati ma l'Agatston rimane quello più utilizzato.

Lo score di Agatston si calcola come il prodotto dell'area della placca calcificata per il suo picco di densità (misurato in unità di Hounsfield) mentre gli altri due scores si basano su algoritmi di quantificazione volumetrica più complessi che possono elaborare dati di immagini sequenziali e sovrapposte con diverso spessore di strato [71].

Oltre la EBTC e la TC multislice, altre metodiche dirette ed indirette per la valutazione delle calcificazioni vascolari sono: la radiografia laterale dell'addome, la radiografia del bacino e dei polsi [72] (full text), l'ecografia dei vasi arteriosi periferici e delle valvole cardiache [72] (full text) [73] (full text) [74] [75] (full text) [76], la Pulse Wave Velocity (PWV).

## Rx laterale dell'addome

La radiografia dell'addome in proiezione latero-laterale, effettuata con paziente in posizione eretta [77] (full text), identifica le calcificazioni dell'aorta addominale (AAC). Questa è una metodica molto facile da utilizzare, espone a bassissime dosi di radiazioni, non è operatore dipendente ed è poco costosa; essa può dare informazioni utili sulla localizzazione della calcificazione (media vs intima). Purtroppo la metodica non riesce ad identificare eventuali modifiche che subisce la placca nel tempo e quindi non è utile nella valutazione della progressione della calcificazione [75] (full text). Kauppila ha proposto un metodo semiquantitativo con un indice (AAC score) da 0 a 24 basato sul numero ed estensione dei foci calcificici che sono presenti nella porzione lombare dell'aorta addominale [78]. L'aorta addominale viene suddivisa in quattro segmenti corrispondenti alle vertebre lombari L1, L2, L3 ed L4, per ciascun segmento viene dato un punteggio sia alla parete anteriore sia alla parete posteriore: 0 assenza di calcificazioni; 1 presenza di calcificazioni con estensione inferiore ad 1/3 del segmento; 2 presenza di calcificazioni con estensione superiore ad 1/3 ed inferiore a 2/3; 3 presenza di calcificazioni con estensione superiore a 2/3 [78].

In base al valore dello AAC score, Verbeke e coll [79] (full text) ha suddiviso i pazienti in tre categorie: < 4 (minima calcificazione) 5-15 (media calcificazione) 16-24 (elevata calcificazione), la presenza di una moderata o elevata calcificazione dell'aorta era predittiva di eventi CV fatali rispetto ad una minima calcificazione. Altri studi hanno confermato che l'AAC score è predittivo di eventi cardiovascolari fatali [56] ed è correlato con il CACs della EBCT [80].

La suddetta metodica di rilevamento e/o misurazione della placca è stata applicata prevalentemente nella popolazione in ESRD, solo di recente sono stati pubblicati dati relativi ai pazienti in stadi iniziali di CKD [81] [82] [83]. Questi dati hanno confermato i vantaggi della metodica ponendola come un ottimo metodo di screening per le CAC.

## Ecografia b-mode

L'ecografia B-mode dei vasi arteriosi periferici permette una valutazione qualitativa e semiquantitativa delle calcificazioni vascolari [12] (full text) [84] (full text). Questa tecnica ad ultrasuoni è molto diffusa sul territorio, è facilmente ripetibile, permette di identificare le diverse tonache della parete vascolare in modo accurato [85] [86] (full text) [12] (full text) [87] [75] (full text) [75] (full text) [88] [72] (full text) [89] (full text), dato fondamentale per valutare il rischio dei differenti eventi CV (ischemia vs sovraccarico pressorio); purtroppo l'ecografia B-mode dei vasi arteriosi periferici è operatore dipendente.

I distretti principalmente indagati sono le carotidi, l'aorta addominale e l'asse ileo-femorale.

## Pulse Wave Velocity

Una ulteriore metodica indiretta per la valutazione delle CAC e delle calcificazioni vascolari periferiche risulta la Pulse Wave Velocity (PWV). La PVW è la velocità di propagazione dell'onda pressoria generata dalla sistole. L'onda giunge fino ai distretti periferici e viene riflessa in modo retrogrado fino all'aorta ascendente. Quando le arterie diventano rigide perché interessate dal processo di aterosclerosi, la velocità di propagazione anterograda e retrograda dell'onda sfigmica aumenta e si determina una maggiore pressione sul ventricolo sinistro con conseguente sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra. Numerosi studi hanno dimostrato un'associazione tra le calcificazioni vascolari e l'incrementata rigidità dell'aorta in pazienti con CKD [25] (full text) [90] (full text) [91] [92] (full text) Le calcificazioni vascolari identificate con RX-laterale dell'addome e le CAC con la MSTC sono strettamente associate con l'incremento della rigidità aortica valutata con PVW mentre per le calcificazioni valvolari l'associazione con la PVW è risultata molto debole [81] [91].

La PVW è un forte predittore di mortalità CV nei pazienti in ESRD [90] (full text) [93] (full text). Malgrado ciò non esistono indicazioni per l'utilizzo nella pratica clinica di questa tecnica. Studi preliminari hanno mostrato un miglioramento della rigidità dei vasi con riduzione delle PVW mediante farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, dati che se confermati potrebbero modificare radicalmente l'utilizzo di questa metodica [94] [95] (full text).

## Flow-chart diagnostica

L'identificazione della presenza di CAC è clinicamente rilevante sia nei pazienti in ESRD sia nei pazienti in fasi iniziali della malattia renale cronica. In un'ottica di stratificare il rischio CV viene di seguito proposta una flow-chart diagnostica.

La RX laterale dell'addome viene proposta come indagine di prima scelta considerata che può essere eseguita facilmente presso ogni diagnostica radiologica, la facile interpretazione, l'elevata ripetibilità ed il basso costo.

L'utilizzo della TC multi-slice viene proposta per indagare in modo approfondito i vasi coronarici specialmente nei pazienti diabetici che maggiormente sono esposti ad aterosclerosi coronarica.

In caso di valori negativi all'RX potrebbe essere utile sottoporre il paziente ad un test dinamico (PVW) per valutare l'elasticità dei vasi poiché in caso di rigidità dell'aorta il paziente sarebbe già da considerare ad elevato rischio CV anche se in assenza di CAC evidenti.

## Conclusioni

Nell'ultimo decennio, l'interesse dei diversi aspetti delle CAC, dallo studio dei meccanismi fisiopatologici agli eventuali trattamenti farmacologici, è cresciuto esponenzialmente. Le CAC rimangono un importante fattore di rischio CV non tradizionale nei pazienti CKD assolutamente da identificare nelle fasi precoci della malattia renale cronica, mediante metodiche di screening idonee, per migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita di questi pazienti.

## Bibliografia

- [1] Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. The New England journal of medicine 2004 Sep 23;351(13):1296-305 (full text)
- [2] Keith DS, Nichols GA, Gullion CM et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Archives of internal medicine 2004 Mar 22;164(6):659-63
- [3] U.S. Renal Data System 2013 USRDS Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States
- [4] Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ et al. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 1998 Dec;9(12 Suppl):S16-23
- [5] de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. JAMA : the journal of the American Medical Association 2009 Oct 28;302(16):1782-9
- [6] Muntner P, He J, Astor BC et al. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2005 Feb;16(2):529-38 (full text)
- [7] Weiner DE, Tabatabai S, Tighiouart H et al. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2006 Sep;48(3):392-401
- [8] Zoccali C Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2002;17 Suppl 11:50-4 (full text)
- [9] Sarnak MJ Cardiovascular complications in chronic kidney disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2003 Jun;41(5 Suppl):11-7
- [10] Salusky IB, Goodman WG Cardiovascular calcification in end-stage renal disease. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2002 Feb;17(2):336-9 (full text)
- [11] Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. Hypertension 2001 Oct;38(4):938-42 (full text)
- [12] Moe SM, Chen NX Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2008 Feb;19(2):213-6 (full text)
- [13] Di Iorio B, Molony D, Bell C et al. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2013 Oct;62(4):771-8
- [14] Raggi P Effects of excess calcium load on the cardiovascular system measured with electron beam tomography in end-stage renal disease. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2002 Feb;17(2):332-5 (full text)
- [15] 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
- [16] Arad Y, Spadaro LA, Goodman K et al. Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries. 19-month follow-up of 1173 asymptomatic subjects. Circulation 1996 Jun 1;93(11):1951-3 (full text)
- [17] Wong ND, Hsu JC, Detrano RC et al. Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events. The American journal of cardiology 2000 Sep 1;86(5):495-8
- [18] Russo D, Palmiero G, De Blasio AP et al. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2004 Dec;44(6):1024-30
- [19] Kramer H, Toto R, Peshock R et al. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2005 Feb;16(2):507-13 (full text)
- [20] 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
- [21] Russo D, Miranda I, Ruocco C et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. Kidney Int 2007; 72: 1255–1261
- [22] Russo D, Morrone LF, Brancaccio S et al. Pulse pressure and presence of coronary artery calcification. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2009 Feb;4(2):316-22 (full text)
- [23] Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M et al. Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. Clinical and experimental nephrology 2004 Mar;8(1):54-8
- [24] Chertow GM, Burke SK, Raggi P et al. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney international 2002 Jul;62(1):245-52 (full text)
- [25] Sigrist M, Bungay P, Taal MW et al. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2006 Mar;21(3):707-14 (full text)
- [26] Garland JS, Holden RM, Groome PA et al. Prevalence and associations of coronary artery calcification in patients with stages 3 to 5 CKD without cardiovascular disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2008 Nov;52(5):849-58
- [27] Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2009 Feb;20(2):381-7 (full text)
- [28] Moe SM, O'Neill KD, Fineberg N et al. Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. Nephrology, dialysis,

transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2003 Jun;18(6):1152-8 (full text)

[29] Braun J, Oldendorf M, Moshage W et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1996 Mar;27(3):394-401

[30] Goodman WG, London G, Amann K et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2004 Mar;43(3):572-9

[31] Kestenbaum BR, Adeney KL, de Boer IH et al. Incidence and progression of coronary calcification in chronic kidney disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Kidney international* 2009 Nov;76(9):991-8

[32] Sigrist MK, Taal MW, Bungay P et al. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2007 Nov;2(6):1241-8 (full text)

[33] Bellasi A, Kooienga L, Block GA et al. How long is the warranty period for nil or low coronary artery calcium in patients new to hemodialysis? *Journal of nephrology* 2009 Mar-Apr;22(2):255-62

[34] 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

[35] Tamashiro M, Iseki K, Sunagawa O et al. Significant association between the progression of coronary artery calcification and dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2001 Jul;38(1):64-9

[36] Karohl C, Gascón LD, Raggi P et al. Noninvasive imaging for assessment of calcification in chronic kidney disease. *Nature reviews. Nephrology* 2011 Aug 23;7(10):567-77

[37] Stompór TP, Pasowicz M, Sułowicz W et al. Trends and dynamics of changes in calcification score over the 1-year observation period in patients on peritoneal dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2004 Sep;44(3):517-28

[38] Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *The New England journal of medicine* 2000 May 18;342(20):1478-83 (full text)

[39] Coen G, Pierantozzi A, Spizzichino D et al. Risk factors of one year increment of coronary calcifications and survival in hemodialysis patients. *BMC nephrology* 2010 Jun 21;11:10 (full text)

[40] 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)

[41] London GM, Marchais SJ, Guerin AP et al. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2002 Oct;17(10):1713-24 (full text)

[42] Speer MY, Yang HY, Brabb T et al. Smooth muscle cells give rise to osteochondrogenic precursors and chondrocytes in calcifying arteries. *Circulation research* 2009 Mar 27;104(6):733-41 (full text)

[43] Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005 Feb;16(2):520-8 (full text)

[44] Di Iorio B, Bellasi A, Russo D et al. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2012 Mar;7(3):487-93 (full text)

[45] Foley RN, Collins AJ, Herzog CA et al. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009 Feb;20(2):397-404 (full text)

[46] Russo D, Corrao S, Battaglia Y, Andreucci M, Caiazza C, Carlomagno A, Lamberti A, Pezone P, Pota A, Russo L, Sacco M, Scognamiglio B. Progression of coronary artery calcification and cardiac events in patients with chronic renal disease not receiving dialysis

[47] Kopp AF, Ohnesorge B, Becker C et al. Reproducibility and accuracy of coronary calcium measurements with multi-detector row versus electron-beam CT. *Radiology* 2002 Oct;225(1):113-9

[48] Becker CR, Kleffel T, Crispin A et al. Coronary artery calcium measurement: agreement of multirow detector and electron beam CT. *AJR. American journal of roentgenology* 2001 May;176(5):1295-8

[49] Becker CR, Knez A, Jakobs TF et al. Detection and quantification of coronary artery calcification with electron-beam and conventional CT. *European radiology* 1999;9(4):620-4

[50] Nitta K, Akiba T, Uchida K et al. Left ventricular hypertrophy is associated with arterial stiffness and vascular calcification in hemodialysis patients. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2004 Jan;27(1):47-52 (full text)

[51] 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

[52] 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)

[53] Rosen BD, Fernandes V, McClelland RL et al. Relationship between baseline coronary calcium score and demonstration of coronary artery stenoses during follow-up MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *JACC. Cardiovascular imaging* 2009 Oct;2(10):1175-83

[54] 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)

[55] Neven E, De Schutter TM, Behets GJ, Gupta A, D'Haese PC. Iron and vascular calcification. Is there a link? *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Apr;26(4):1137-45. doi: 10.1093/ndt/gfq858. Epub 2011 Feb 16. Review.

[56] Okuno S, Ishimura E, Kitatani K et al. Presence of abdominal aortic calcification is significantly associated with all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2007 Mar;49(3):417-25



- [57] Raggi P, Callister TQ, Coool B et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000 Feb 29;101(8):850-5 (full text)
- [58] Arad Y, Spadaro LA, Goodman K et al. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology* 2000 Oct;36(4):1253-60
- [59] Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008 Mar 27;358(13):1336-45. doi: 10.1056/NEJMoa072100.
- [60] Budoff MJ, McClelland RL, Nasir K et al. Cardiovascular events with absent or minimal coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *American heart journal* 2009 Oct;158(4):554-61
- [61] Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2007 May 8;49(18):1860-70
- [62] Block GA, Raggi P, Bellasi A et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney international* 2007 Mar;71(5):438-41
- [63] Watanabe R, Lemos MM, Manfredi SR et al. Impact of cardiovascular calcification in nondialyzed patients after 24 months of follow-up. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010 Feb;5(2):189-94 (full text)
- [64] Shantouf RS, Budoff MJ, Ahmadi N et al. Total and individual coronary artery calcium scores as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *American journal of nephrology* 2010;31(5):419-25
- [65] Ohtake T, Ishioka K, Honda K et al. Impact of coronary artery calcification in hemodialysis patients: Risk factors and associations with prognosis. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 2010 Apr;14(2):218-25
- [66] Becker CR, Schoepf UJ, Reiser MF et al. Methods for quantification of coronary artery calcifications with electron beam and conventional CT and pushing the spiral CT envelope: new cardiac applications. *The international journal of cardiovascular imaging* 2001 Jun;17(3):203-11
- [67] Detrano RC, Anderson M, Nelson J et al. Coronary calcium measurements: effect of CT scanner type and calcium measure on rescan reproducibility--MESA study. *Radiology* 2005 Aug;236(2):477-84
- [68] Stanford W, Thompson BH, Burns TL et al. Coronary artery calcium quantification at multi-detector row helical CT versus electron-beam CT. *Radiology* 2004 Feb;230(2):397-402
- [69] Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology* 1990 Mar 15;15(4):827-32
- [70] Callister TQ, Coool B, Raya SP et al. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology* 1998 Sep;208(3):807-14
- [71] Adragão T Evaluation of vascular calcifications in CKD patients. *The International journal of artificial organs* 2009 Feb;32(2):81-6
- [72] Di Lullo L, Floccari F, Santoboni A et al. Progression of cardiac valve calcification and decline of renal function in CKD patients. *Journal of nephrology* 2013 Jul-Aug;26(4):739-44 (full text)
- [73] Bellasi A, Galassi A, Papagni S et al. Cardiac valve calcification: an immutable pathologic finding in chronic kidney disease? *Journal of nephrology* 2013 Jul-Aug;26(4):606-9 (full text)
- [74] London GM, Pannier B, Marchais SJ et al. Vascular calcifications, arterial aging and arterial remodeling in ESRD. *Blood purification* 2013;35(1-3):16-21
- [75] 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)
- [76] London GM Awareness of vascular calcification alters mineral metabolism management. *Seminars in dialysis* 2010 May-Jun;23(3):267-70
- [77] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international. Supplement* 2009 Aug;(113):S1-130 (full text)
- [78] Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis* 1997 Jul 25;132(2):245-50
- [79] Verbeke F, Van Biesen W, Honkanen E et al. Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the calcification outcome in renal disease (CORD) study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Jan;6(1):153-9 (full text)
- [80] Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney international* 2006 Nov;70(9):1623-8
- [81] Temmar M, Liabeuf S, Renard C et al. Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. *Journal of hypertension* 2010 Jan;28(1):163-9
- [82] Ogawa T, Ishida H, Akamatsu M et al. Progression of aortic arch calcification and all-cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. *International urology and nephrology* 2010 Mar;42(1):187-94
- [83] Izumi M, Morita S, Nishian Y et al. Switching from calcium carbonate to sevelamer hydrochloride has suppressive effects on the progression of aortic calcification in hemodialysis patients: assessment using plain chest X-ray films. *Renal failure* 2008;30(10):952-8
- [84] Guérin AP, London GM, Marchais SJ et al. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2000 Jul;15(7):1014-21 (full text)
- [85] 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
- [86] 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)

[87] Cozzolino M, Galassi A, Biondi ML et al. Serum fetuin-A levels link inflammation and cardiovascular calcification in hemodialysis patients. American journal of nephrology 2006;26(5):423-9

[88] Damjanovic T, Djuric S, Schlieper G et al. Clinical features of hemodialysis patients with intimal versus medial vascular calcifications. Journal of nephrology 2009 May-Jun;22(3):358-66

[89] 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)

[90] Adragão T, Pires A, Birne R et al. A plain X-ray vascular calcification score is associated with arterial stiffness and mortality in dialysis patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2009 Mar;24(3):997-1002 (full text)

[91] Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E et al. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. Kidney international 2007 Apr;71(8):802-7

[92] Lemos MM, Jancikic AD, Sanches FM et al. Pulse wave velocity--a useful tool for cardiovascular surveillance in pre-dialysis patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2007 Dec;22(12):3527-32 (full text)

[93] Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation 1999 May 11;99(18):2434-9 (full text)

[94] Edwards NC, Steeds RP, Stewart PM et al. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. Journal of the American College of Cardiology 2009 Aug 4;54(6):505-12

[95] Guerin AP, Blacher J, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. Circulation 2001 Feb 20;103(7):987-92 (full text)