

LE CALCIFICAZIONI VASCOLARI NELLA MALATTIA RENALE CRONICA

Annibale Marinelli¹, Maria Rita Loi², Francesco Londrino³, Francesco Logias², Fulvio Fiorini⁴, Antonio Granata⁵

¹U.O.C. Nefrologia e Dialisi P.O. di Anzio, Roma

²U.O.S. Nefrologia e Dialisi P.O. "San Camillo", Sorgono (NU)

³U.O.C. Nefrologia e Dialisi P.O. "S. Andrea", La Spezia

⁴U.O.C. Nefrologia e Dialisi - P.O. "San Giovanni di Dio", Agrigento

⁵U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "S. Maria della Misericordia", Rovigo

Vascular calcifications in chronic kidney disease

Vascular calcifications are associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. Their prevalence is higher in patients with chronic kidney disease than in the general population and they are linked not only to classical risk factors such as hypertension, diabetes, dyslipidemia and smoking but also to derangements in mineral metabolism and to chronic inflammation. The development of vascular calcifications is an active phenomenon that is linked to an imbalance between promoting and inhibitory factors. They affect also young patients on dialysis and it is therefore necessary to recognize them at an early stage. The distinction between intima and media calcification can be important for a different therapeutic approach. There are a number of devices for the identification of vascular calcifications, including x-ray imaging, ultrasonography and computerized technologies. The purpose of this paper is to show the advantages and disadvantages of ultrasonography in comparison to other tools for the diagnosis of vascular calcifications.

Conflict of interest: None

Financial support: None

KEY WORDS:

Ultrasonography,
Vascular
calcification,
Quality intima-
media thickness,
Renal disease

PAROLE CHIAVE:

Ultrasuoni,
Calcificazioni
vascolari,
Quality
intimamedia
thickness,
Malattia renale

Indirizzo degli Autori:

Dr. Antonio Granata
Via F. Paradiso 78/a
95024 Acireale (CT)
e-mail: antonio.granata4@tin.it

INTRODUZIONE

Le calcificazioni vascolari (CV) si associano ad aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica (1) potendo interessare sia l'intima che la tonaca media dei vasi arteriosi con differenti effetti sul circolo vascolare.

Le calcificazioni intimali hanno un pattern di distribuzione più segmentario, interessano caratteristicamente le sedi di biforcazione dei grossi vasi arteriosi (es. arteria carotide comune, aorta addominale, arteria iliaca e femorale comune) e determinano una riduzione più o meno significativa del lume vascolare con modificazioni di flusso rilevabili all'analisi spettrale (Fig. 1). Tuttavia anche indipendentemente dall'entità delle stenosi è stato ampiamente dimostrato che esse si associano ad aumentata mortalità per cause cardiovascolari, colpendo solitamente soggetti di età più avanzata (2).

Le calcificazioni della tonaca media, invece, coinvolgono più diffusamente la parete arteriosa e, in relazione alla loro estensione, causano rigidità vascolare, aumento della pressione arteriosa differenziale, sovraccarico cardiaco e ridotta perfusione periferica. Caratteristicamente possono coinvolgere distretti arteriosi solitamente interessati in misura inferiore dai processi aterosclerotici, come i vasi dell'arto superiore (radiale e ulnare) e dell'arto inferiore (tibiali, pedicie).

Ad oggi una suddivisione tra calcificazione intimale e della media non è stata del tutto codificata e l'associazione tra calcificazioni coronariche e patologia coronarica ostruttiva ha mostrato risultati non univoci (3, 4). Anche negli studi condotti sull'aorta addominale, il termine di calcificazione vascolare viene inteso come tale, senza distinzioni tra intima e media (5).

Se nella popolazione normale le calcificazioni della media si rilevano con l'aumentare dell'età anagrafica (6), nell'insufficienza renale cronica esse si correlano

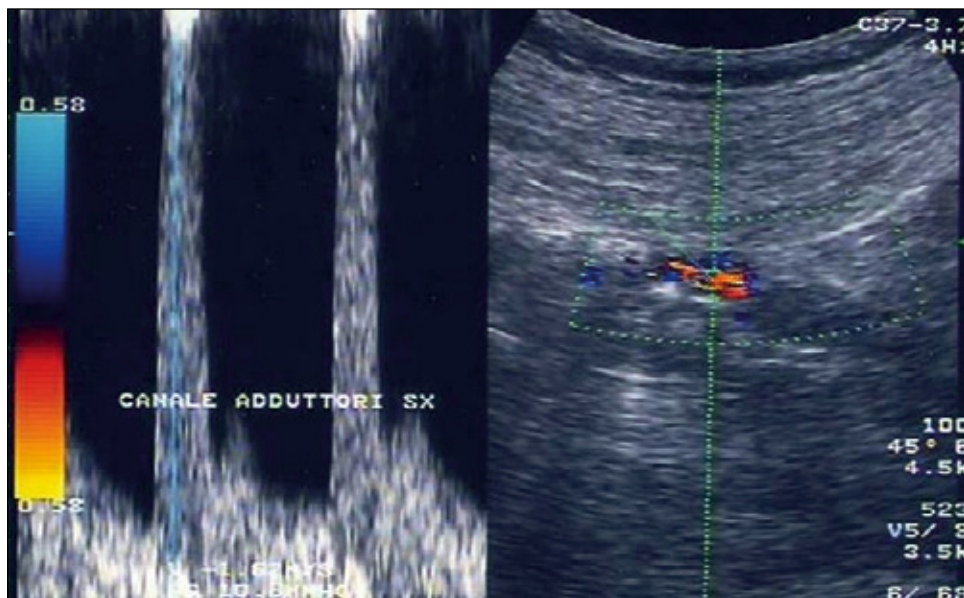


Fig. 1 - Calcificazioni intimali diffuse a livello dell'arteria femorale superficiale determinanti una stenosi emodinamicamente significativa.

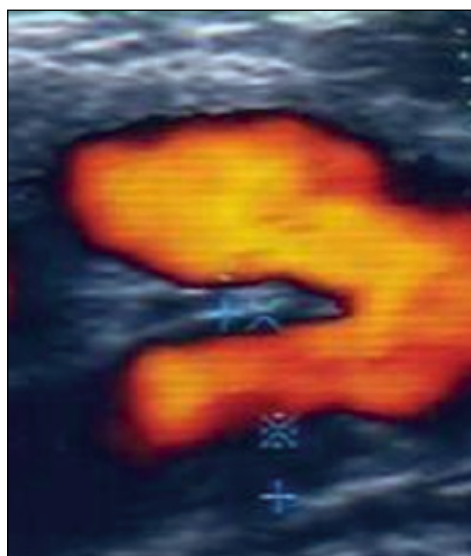


Fig. 2 - Placca "soft" o ecolucente all'origine della carotide interna.

soprattutto con l'età dialitica (7) e rappresentano le tipiche calcificazioni vascolari dei soggetti giovani sottoposti ad emodialisi. Studi istologici condotti sull'arteria epigastrica inferiore al momento del trapianto renale hanno mostrato come le calcificazioni della tonaca media fossero le calcificazioni vascolari più rappresentate (8, 9). Caratteristicamente in aggiunta all'insufficienza renale, il diabete mellito è l'altra condizione patologica che più frequentemente si associa alla presenza di calcificazioni della media (10).

Attualmente le tecniche di *imaging* impiegate per studiare i 2 tipi di CV sono costituite dalle metodiche tomografiche (1, 11), dall'ecografia (2, 12) e dalla radiologia standard (7, 13, 14), con i relativi

vantaggi e svantaggi.

Le tecniche tomografiche quali la *multislice computerized tomography* (MCST) e la *electron-beam computerized tomography* (EBCT) sono state impiegate principalmente per la valutazione delle calcificazioni coronariche (11) in quanto permettono, attraverso la quantizzazione del "calcium score", di determinarne l'andamento nel tempo. Per questa loro caratteristica quindi sono state utilizzate soprattutto a scopo di ricerca in studi prospettici atti a valutare la progressione o il rallentamento delle CV in risposta a regimi terapeutici differenti (15).

A fronte però di questi vantaggi, gli svantaggi sono costituiti dall'alto costo, dall'esecuzione in centri diagnostici specializzati e dall'esposizione del paziente a radiazioni, riducendone pertanto il loro impiego nel *follow-up*. Altro limite di queste metodiche è l'impossibilità di distinguere tra calcificazioni dell'intima e della media.

Pertanto l'ecografia e la radiologia, per l'innocuità dell'esame, il costo minore e la possibilità di esecuzione in centri nefrologici sul territorio, possono rappresentare una valida alternativa (16).

Indipendentemente dalla localizzazione vascolare, ai fini terapeutici rimane controverso se i due tipi di calcificazione debbano essere considerate come unica entità o come 2 lesioni distinte (17, 18).

Le calcificazioni dell'intima, differentemente dalle calcificazioni della media, originano da lesioni aterosclerotiche pre-esistenti e a tal proposito l'ecografia permette di distinguere le placche aterosclerotiche in base alla loro composizione (19). Sebbene la classificazione delle placche aterosclerotiche risulti più complessa, possiamo considerare fondamentalmente

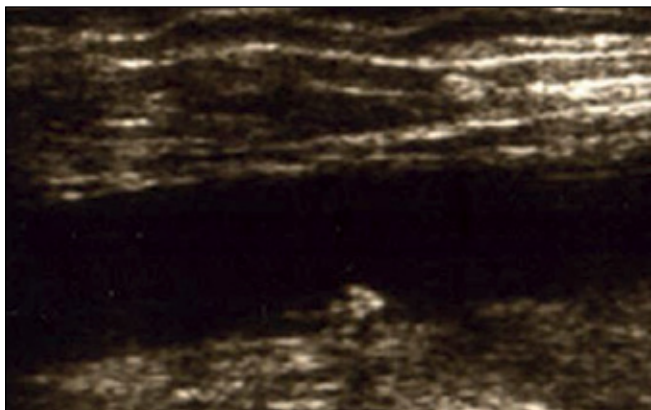


Fig. 3 - Placca ad ecogenicità "mista" dell'arteria femorale comune; iniziale calcificazione in lesione aterosclerotica pre-esistente.

la placca di tre tipi: la placca "soft", ipoecogena o ecolucente dal contenuto prevalentemente lipidico e infiammatorio (Fig. 2), la placca ad ecogenicità mista (Fig. 3) e la placca iperecogena a composizione fibrocalcifica o francamente calcifica con presenza di cono d'ombra posteriore.

Studi eseguiti con *software* adattati alle immagini ecografiche, hanno mostrato come la diversa ecogenicità della placca esaminata in scala di grigi correlasse con la presenza di fibrosi e/o calcio all'interno della placca (20).

Differentemente dall'ecografia, la radiologia standard permette di visualizzare esclusivamente le placche calcifiche ed è impiegata soprattutto per la diagnosi a livello dell'aorta (5) dei vasi iliaci e femorali (7, 10, 14).

L'altro tipo di calcificazione, la calcificazione della media o sclerosi di Monckenberg si determina a livello dello strato intermedio della parete vasale, la tonaca muscolare media (8, 9). Contrariamente a quanto evidenziato per le calcificazioni intimali, non necessita di un'alterazione vascolare pre-esistente (17) e rappresenta comunque una lesione vascolare ancora poco oggetto di indagine. Sebbene non si associ alla presenza di cellule infiammatorie in prossimità della lesione, è stata evidenziata un'associazione tra questo tipo di calcificazione ed un aumento dei valori di proteina C reattiva (7, 21).

Fino ad oggi l'unica tecnica impiegata per evidenziare questo tipo di calcificazione era rappresentata dalla radiologia; studi condotti in soggetti nefropatici in dialisi o con diabete avevano mostrato come il reperto tipico di questa lesione fosse l'aspetto a "binario di treno" con un quadro simil-arteriografico (Fig. 4) (7,

Fig. 4 - Calcificazione della media diffusa dell'arteria femorale superficiale, con aspetto a "binario" all'esame radiologico in soggetto di 42 aa in emodialisi cronica.



10, 14). Recentemente l'ecografia ha allargato la possibilità di diagnosi, permettendo di evidenziare questa alterazione della parete vascolare (21, 22).

L'ecografia, differentemente dalla radiologia, permette di riconoscere i diversi strati della parete arteriosa e quindi di localizzare il danno vascolare. Le calcificazioni della media si presentano ecograficamente come calcificazioni lineari dello spessore medio-intimale (Fig. 5) (20). L'arteria femorale superficiale rappresenta un vaso ottimale per studiare ecograficamente questo tipo di calcificazione in quanto è sia superficiale sia a decorso rettilineo. Come per la radiologia, l'ecografia può non permettere di discriminare adeguatamente tra i due tipi di calcificazione in presenza di placche calcifiche diffuse. Questa però non è un limite della metodica in quanto, come dimostrato da Gross et al. (23), in presenza di placche calcifiche si ha l'interessamento non solo dell'intima ma anche della tonaca media. L'arteria femorale superficiale originando a livello della testa del femore e continuando con l'arteria poplitea offre, in virtù della sua lunghezza, il vantaggio rispetto ad altre arterie di poter essere maggiormente indagata ecograficamente per la ricerca di calcificazioni della media anche in presenza di calcificazioni dell'intima (se non eccessivamente diffuse). L'importanza dell'arteria femorale superficiale risiede negli studi condotti da London e da Niskanen (7, 10), tra i più citati in letteratura in questo campo, i quali evidenziarono come la presenza di calcificazione della media a questo livello correlasse positivamente con l'aumentata mortalità cardiovascolare. In tale senso l'ecografia quindi, potrebbe permettere, rispetto alla radiologia standard, una diagnosi più precoce di questo tipo di

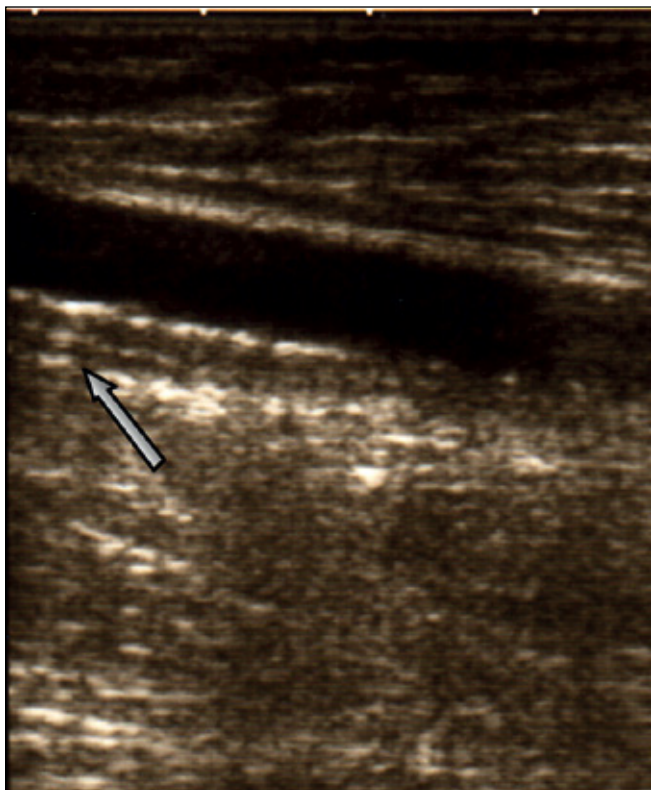


Fig. 5 - Parziale calcificazione della media dell'arteria femorale superficiale (→), rilevabile all'esame ecografico in soggetto di 40 aa con trapianto renale (esame radiologico negativo, NdA).

calcificazione, in quanto può evidenziare calcificazioni della media anche di modesta entità e presenti in una sola delle pareti del vaso.

Le CV nell'insufficienza renale cronica in passato erano considerate come un fenomeno passivo legato alla precipitazione di sali di calcio a livello della parete vascolare. Negli ultimi anni, studi sia *in vivo* che *in vitro* hanno evidenziato come le CV avvengano mediante un meccanismo attivo conseguente ad uno sbilanciamento tra fattori promotori e inibenti: molecole quali l'alfa-fetulina, la osteoprotegerina, la osteopontina determinano una trasformazione delle cellule muscolari lisce della parete vasale in cellule osteoblastiche attraverso una proteina di trans-membrana, il *core binding factor alpha-1* che induce la produzione di proteine della matrice ossea (24). Oltre a questo meccanismo locale, concorre nel determinismo della formazione di tessuto calcifico la migrazione di cellule staminali provenienti dall'avventizia del vaso e dal torrente circolatorio, con una successiva loro differenziazione in cellule simil-osteocite (25). Un interessante lavoro a tal proposito è stato pubblicato recentemente da Staub et al. (26) mediante esame di contrasto ecografico delle arterie carotidiche; dopo iniezione del mezzo di contrasto ecografico si

evidenziava come le microbolle tendevano ad accumularsi sia all'interno delle lesioni aterosclerotiche sia nel tessuto peri-avventiziale, a dimostrazione della neoangiogenesi vascolare all'interno delle placche.

Negli ultimi anni numerosi studi hanno evidenziato la presenza di CV nell'insufficienza renale cronica precedentemente all'avvio della terapia sostitutiva (1, 27), anche se non è noto in che misura queste siano dovute alla presenza di calcificazioni della media.

La Shroff et al. (28) hanno recentemente mostrato come, rispetto ai controlli, la calcificazione a livello della tonaca media e della lamina elastica interna sia tipica dei bambini in dialisi mentre è assente in quelli con insufficienza renale cronica non ancora in dialisi. In particolare, le arterie coinvolte nel processo di calcificazione mostravano una perdita di cellule muscolari lisce secondariamente a morte apoptotica.

L'assenza di calcificazioni della media nell'insufficienza renale non ancora in dialisi e al contrario il loro sviluppo nella terapia sostitutiva depongono quindi per un maggiore controllo nei giovani nefropatici dei fattori di rischio associati allo sviluppo di queste lesioni vascolari quali la calcemia, la fosforemia, l'iperparatiroidismo e l'infiammazione.

Per quanto riguarda l'utilità della misurazione dello spessore medio-intimale della carotide quale indice per valutare la presenza di calcificazioni vascolari, un'associazione è stata evidenziata soprattutto con le calcificazioni dell'intima (2, 14). London et al. (7) hanno mostrato anche in soggetti con AMC un aumento dello spessore medio-intimale della carotide, anche se questo risultato non è stato confermato da altri (14). Anche recentemente Coll et al. (22) non hanno evidenziato in uno studio ultrasonografico una correlazione tra calcificazioni lineari e ispessimento medio-intimale; pertanto un aumento di spessore potrebbe evidenziarsi esclusivamente nei casi con AMC diffusa. In conclusione, gli studi fin qui condotti hanno mostrato come nell'insufficienza renale cronica, le CV si associno ad aumentata mortalità e meritino attenzione per una diagnosi precoce.

L'ecografia rispetto alle indagini radiologiche e tomografiche presenta 3 vantaggi principali. Il primo è la possibilità di mostrare non solo le placche calcifiche ma anche le lesioni aterosclerotiche che precedono il processo di calcificazioni permettendo quindi di intervenire tempestivamente con farmaci come le statine che possono determinare una regressione della stessa. Secondo, la capacità di differenziare i differenti strati della parete vascolare e di mostrare precocemente le calcificazioni della media che rappresenta il tipico danno vascolare che occorre nei giovani in dialisi.

Terzo, l'ecografia permette di misurare l'aumento dello spessore medio-intimale delle arterie che si correla positivamente con il rischio di eventi cardiovascolari.

L'ecografia è una metodica che anche se operatore-dipendente è economica, ripetibile nel tempo, non invasiva e disponibile oramai in molti dei centri di nefrologia e pertanto il suo utilizzo deve essere altamente raccomandato.

L'ECOCOLORDOPPLER NELLA MISURAZIONE DELLO SPESSORE MEDIO-INTIMALE (IMT) E DELLA PLACCA CAROTIDEA A RISCHIO

L'aterosclerosi è una malattia infiammatoria cronica ad eziopatogenesi multifattoriale determinante stenosi ostruzione dell'arteria e che si associa ad aumentato rischio cardiovascolare (29).

In particolare, l'aterosclerosi a livello carotideo, rappresenta attualmente la prima causa di eventi ischemici cerebrali (TIA, trombosi, ictus). Nello stesso tempo identificare una placca a livello delle carotidi conferisce un importante valore predittivo per lo sviluppo di eventi coronarici acuti.

Per la superficialità del distretto carotideo, la placca può essere valutata con estrema facilità all'esame ecocolor Doppler, permettendo non solo di quantificare l'entità della stenosi ma anche di determinare i criteri di instabilità di placca cui corrisponde un maggior rischio di eventi cardiovascolari (29).

L'esame ecografico permette di valutare le pareti del vaso, la composizione della placca e la pervietà del lume vascolare, l'esame Doppler di analizzare il flusso ematico attraverso l'analisi della curva velocimetrica. Nella pratica quotidiana le arterie carotidee si studiano con sonde lineari ultrasonografiche ad alta frequenza adatte per lo studio dei tessuti superficiali. In questo modo è possibile individuare precocemente le alterazioni di tipo aterosclerotico del distretto carotideo, delle arterie renali, dell'aorta addominale e dell'asse iliaco-femorale (30).

Per quanto riguarda la parete vascolare, l'ecografia può evidenziare un ispessimento delle tonache medio-intimali quale espressione di un marker precoce di aterosclerosi. Nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa in assenza di altri fattori di rischio cardiovascolari, l'ispessimento medio-intimale può rappresentare l'unico indice di un danno vascolare sistemico (31-33).

La misurazione dello spessore intima media (IMT) delle pareti carotidee è entrato nella pratica quotidiana come indice di malattia coronarica. Nel 1986 Pignoli et al. per primi descrissero un pattern a doppia linea della parete dell'arteria carotidea con l'ecografia *B-mode*. La prima linea ecogenica della parete rappresenta l'interfaccia lume-intima, la seconda linea ecogenica corrisponde all'interfaccia media-avventizia. La distanza tra queste 2 linee ecogeniche corrisponde allo spessore medio-intimale (34).

La selezione delle regioni specifiche per la misurazione dell'IMT è molto importante in quanto la distribuzione focale delle sedi d'ispessimento intimale reattivo e lo sviluppo iniziale della placca nelle carotidi è collegato ai siti di transizione e configurazione geometrica. Qualsiasi singola scansione ultrasonografica può identificare la sede d'ispessimento intimale massimo, per cui sono necessarie ricerche sull'IMT utilizzando adeguate sezioni assiali e corretti angoli d'incidenza. In questi ultimi anni sono stati introdotti diversi protocolli per il campionamento dell'IMT. Il campionamento dell'IMT più accreditato è quello che determina misurazioni combinate in diversi siti e la comparazione fra i valori minimi e massimi ricercati nella parete vasale (35).

La placca carotidea a rischio emboligeno (36, 37), si presenta solitamente come ecolucente o ipoecogena (secondo una denominazione non più in uso) con presenza di aree disomogenee da emorragia intraplacca o da depositi lipidici abbondanti. In base all'estensione e alla morfologia della placca è possibile quantificare sia il grado di stenosi dell'arteria esaminata, sia l'evoluzione della placca nel tempo in termini di regressione o di progressione. Attualmente la calcificazione della placca si considera come un evento stabilizzante. Recenti studi eseguiti da El Barghout et al. (38) hanno confermato una buona correlazione tra l'esame istologico della placca aterosclerotica e gli aspetti ecografici.

Un altro aspetto maggiormente evidenziabile con gli ecografi di ultima generazione riguarda la possibilità di esaminare la superficie della placca; in tal senso una placca a superficie liscia presenta un minore rischio emboligeno rispetto ad una placca con superficie irregolare. La presenza di ulcerazione rappresenta un ulteriore fattore di rischio per la possibile formazione di trombi.

Uno studio apparso su *Lancet* nel 2000 (Rothwell et al) che riguardava la correlazione fra angiografia carotidea ed eventi coronarici ha evidenziato come esistano fattori sistemici importanti di tipo infiammatorio e/o immunologici nel determinare un rischio d'instabilità della placca carotidea aterosclerotica. Questa teoria, per altro già confermata a livello coronarico, si correla bene con l'ulteriore ipotesi che la placca carotidea instabile, in grado di predire un elevato rischio di eventi cerebrali, non sia altro che l'equivalente della placca coronarica instabile, con il vantaggio di poter disporre di un osservatorio non invasivo e assai più a portata di mano.

LA FLOW-MEDIATING DILATION

L'endotelio svolge un ruolo importante nella patogenesi della malattia cardiovascolare. Ormai è am-

piamente dimostrato che il monossido d'azoto esprime un ruolo di primaria importanza nel controllo e funzione della struttura vascolare. L'ossido nitrico viene prodotto dall'enzima neo-sintetasi, e rappresenta una molecola con funzione principalmente vasodilatante ed antiaggregante; inibisce inoltre la migrazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce.

Altre sostanze prodotte dall'endotelio presentano al contrario azione vasocostrittrice: endotelina, endoperossidasi, trombossano A₂, prostaglandina H₂, radicali liberi dell'O₂, le quali, con diversi meccanismi, antagonizzano le azioni dell'ossido nitrico.

La *flow-mediated dilation* viene utilizzata per misurare le variazioni di calibro di un vaso in risposta a stimoli meccanici e chimici. Per eseguire correttamente la *flow-mediated dilation*, si utilizza un reggisonda meccanico (per garantire una migliore esecuzione e riproducibilità dell'esame) e si posiziona un manicotto in sede distale e prossimale nella regione di distribuzione dell'arteria brachiale determinando un'ischemia della durata di 5 minuti. L'iperemia reattiva sul monitor dell'ecografo viene registrata con un aumento del diametro del vaso. Quindi la risposta endotelio dipendente è rappresentata dall'aumento del diametro conseguente all'iperemia reattiva mentre quella endotelio indipendente è dovuta alla risposta che si ottiene dopo la somministrazione di nitroglicerina.

QUALITY INTIMA-MEDIA THICKNESS

La tecnologia *quality intima-media thickness* (RFQIMT) effettua la misurazione dello spessore miointimale, dell'arteria in esame, in tempo reale e con estrema accuratezza (21 µm). L'esecuzione dell'esame è estremamente rapido: meno di 3 minuti in *real time*.

La crescita media dell'IMT è di 10 µm per anno e solo una metodica di alta accuratezza come la QIMT è in grado di fare una lettura immediata. Questo è molto importante al fine del *follow-up* per verificare anche le minime variazioni. L'analisi viene eseguita in *real time* quindi non si tratta di misure in *post processing* eseguite

su immagini già salvate. Il sistema è inoltre dotato di un *report* completo di valori di normalità dell'IMT comparati all'età del paziente che viene studiato.

L'accuratezza dell'analisi, che sfrutta il segnale in radio frequenza, permette la precisa valutazione delle condizioni vascolari del paziente e quindi la diagnosi precoce di un'eventuale patologia aterosclerotica. Tutto questo è importante per definire preventivamente il trattamento terapeutico e per pianificare il *follow-up* del paziente.

RIASSUNTO

Le calcificazioni vascolari (CV) si associano ad aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare.

La loro prevalenza è maggiore nell'insufficienza renale cronica rispetto alla popolazione generale e si associano non solo a fattori di rischio classici quali l'ipertensione, il diabete, la dislipidemia e il fumo, ma anche ad alterazioni del metabolismo minerale e all'infiammazione cronica. Lo sviluppo delle CV è un fenomeno attivo che avviene mediante uno sbilanciamento tra fattori promotori e inibitori il processo di calcificazione. Colpiscono anche i soggetti giovani in dialisi e pertanto è necessario riconoscerle precocemente. La distinzione tra calcificazioni dell'intima e della media può essere importante anche a fini terapeutici. Attualmente, ci sono più metodiche strumentali per la diagnosi di CV come la radiologia, l'ecografia e le tecniche tomografiche. Scopo del lavoro è di mostrare i relativi vantaggi e svantaggi dell'ecografia rispetto alle altre indagini nella diagnosi delle CV.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Sigrist M, 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. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1241-8.
2. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk

- in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938-42.
3. 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. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 313-9.
4. Robinson J, Tan AU, Wilensky RL, et al. Electron-beam computerized tomography correlates with coronary angiogram in chronic kidney disease patients. *Am J Nephrol* 2007; 27: 247-52.

5. Honkanen E, Kauppila L, Wikstrom B, et al. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 4009-15.
6. Hassan NA, D'Orsi ET, D'Orsi CJ, O'Neill WC. The risk for medial arterial calcification in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 275-9.
7. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731-40.
8. Moe SM, O'Neil KD, Duan D, et al. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 2002; 61: 638-47.
9. Coen G, De Paolis P, Ballanti P, et al. Peripheral artery calcifications evaluated by histology correlate to those detected by CT: relationship with fetuin-A and FGF-23. *J Nephrol* 2011; 24: 313-21.
10. Niskanen L, Siitonen O, Suhonen M, Uusitupa M. Medial artery calcification predicts cardiovascular mortality in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1252-6.
11. 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? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695-701.
12. Cozzolino M, Galassi A, Biondi ML, et al. Serum fetuin-A levels link inflammation and cardiovascular calcification in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2006; 26: 423-9.
13. Adragao T, Pires A, Lucas C, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1480-8.
14. Damjanovic T, Djuric Z, Schlieper G, et al. Clinical features of hemodialysis patients with intimal versus medial calcifications. *J Nephrol* 2009; 22: 358-66.
15. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68: 1815-24.
16. Muntner P, Ferramosca E, Bellasi A, Block GA, Raggi P. Development of a cardiovascular index using simple imaging tools in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 508-14.
17. Amman K. Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1599-605.
18. Drüeke TB. Arterial intima and media calcification: distinct entities with different pathogenesis or all the same? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1583-4.
19. Kern R, Szabo K, Hennerici M, et al. Characterization of carotid artery plaques using real-time compound B-mode ultrasound. *Stroke* 2004; 35: 870-5.
20. Baroncini LAV, Filho AP, Junior LOM, et al. Ultrasonic tissue characterization of vulnerable carotid plaque: correlation between videodensitometric method and histological examination. *Cardiovascular ultrasound* 2006; 4: 32.
21. Marinelli A, Orlandi L, Stivali G. C-reactive protein levels are associated with arterial media calcifications in nondiabetic patients with end-stage renal disease on long-term hemodialysis. *Clin Nephrol* 2011; 76: 425-34.
22. Coll B, Betri A, Montserrat Martínez-Alonso M, et al. Large artery calcification on dialysis patients is located in the intima and related to atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 303-10.
23. 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. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 121-34.
24. Mazzaferro S, Pasquali M, Rotondi S, Tartaglione L. Does any therapy exist for vascular calcifications in uremia? *J Nephrol* 2011; S18: S16-24.
25. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification – pathobiological mechanism and clinical implications. *Circ Res* 2006; 99: 1044-59.
26. 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* 2010; 41: 41-7.
27. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 1024-30.
28. Shroff RC, McNair R, Figg N, et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation* 2008; 118: 1748-57.
29. Hodis HN, Mack WJ, La Bree L. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary event. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262-9.
30. European carotid plaque study Group. Carotid artery composition-relationship to clinical presentation and ultrasound B-imaging. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10: 23-30.
31. Cave EM, Pugh ND, Wilson RJ. Carotid artery duplex scanning: does plaque echogenicity correlate with patient symptoms. *Eur J Surg* 1995; 10: 77-81.
32. Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, et al. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? *Ital Heart J* 2001; 2: 702-6.
33. Droste DW, Karl M, Bohle RM. Comparison of ultrasonic and histopathological features of carotid artery stenosis. *Neurol Res* 1997; 19: 380-4.
34. Pignoli P, Tremoli E, Poli A. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-406.
35. Balbarini A, Buttita F, Limbruno U. Usefulness of carotid intima-media thickness measurement and perifeal B-mode ultrasound scan in the clinical screening of patients with coronary artery disease. *Angiology* 2000; 51: 69-79.
36. Rothwell PM, Villagra R, Gibson R. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaque. *Lancet* 2000; 355: 19-24.
37. Schulte-Altdorneburg G, Droste DW, Haas N. Preoperative B-mode ultrasound plaque appearance compared with carotid endarterectomy specimen histology. *Acta Neurol Scand* 2002; 101: 188-94.
38. El Barghouty NM, Levine T, Ladva S. Histological verification of computerised carotid plaque characterisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 414-6.