

Αγγειακή επασβέστωση: Η συμμετοχή της στην αρτηριακή σκλήρυνση, την υπέρταση και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο

Μ. Ποικιλίδου¹
Μ. Γιαβροπούλου²
Ε. Παπακωνσταντίνου¹
Μ. Αντωνίου¹
Π. Ζεμπεκάκης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αγγειακή επασβέστωση θεωρούταν έως πρόσφατα ως μία παθητική, μη αναστρέψιμη διαδικασία που συνοδεύει το γήρας. Νεότερα δεδομένα δείχνουν το σημαντικό ρόλο των επασβεστώσεων στον καρδιαγγειακό κίνδυνο που όμως έχει διφασικό χαρακτήρα, με έναν άγνωστο έως τώρα ουδό, πάνω από τον οποίο οι επασβεστώσεις παύουν να είναι προστατευτικός μηχανισμός και προάγουν τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Οι αγγειακές επασβεστώσεις επίσης αυξάνουν την αρτηριακή σκλήρυνση άρα και τη συστηματική αρτηριακή πίεση, ενώ η υπέρταση με τη σειρά της προάγει τη ρήξη της πλάκας μέσω του μηχανικού στρες. Σήμερα η ποσοτικοποίηση του ασβεστίου στα αγγεία είναι σχετικά εύκολη μέσω της αξονικής στεφανιογραφίας. Σε ορισμένες χώρες έχει ενσωματωθεί στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την εκτίμηση του μη ειδικού προκάρδιου άλγους, ενώ το κόστος της είναι ανασταλτικός παράγοντας στην ευρεία χρήση της. Τέλος, φάρμακα όπως ορισμένα αντιυπερτασικά, οι στατίνες, φάρμακα που επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό, τα οιστρογόνα έχουν προταθεί για τη θεραπεία των επασβεστώσεων, χωρίς όμως να έχει διευκρινιστεί αν η μείωση του αγγειακού ασβεστίου είναι ευεργετική όσον αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αγγειακή επασβέστωση είναι η εναπόθεση ασβεστίου στον εξωκυττάριο χώρο του αγγειακού τοιχώματος. Έχει περιγραφεί εδώ και 150 χρόνια και θεωρούταν έως πρόσφατα ως μία παθητική, μη αναστρέψιμη διαδικασία που συνοδεύει το γήρας^{1,2}. Συνεπώς, λίγη σημασία δόθηκε ερευνητικά στους μηχανισμούς που την προκαλούν και την αναστέλλουν ενώ τα υπάρχοντα δεδομένα για τη σημασία της προέρχονται κυρίως από πρόσφατες μελέτες.

Η επασβέστωση των αγγείων εμφανίζεται σε δύο ανατομικές περιοχές: είτε στον έσω χιτώννα των αγγείων όπου συνοδεύει μία πλούσια σε χοληστερόλη αθηρωματική πλάκα, είτε διάχυτα στο μέσο χιτώννα των αγγείων (σύνδρομο Möckenberg)³.

Η επασβέστωση των αγγείων φαίνεται ότι είναι μία διαδικασία που μοιάζει με την οστεογένεση και την οστική επιμετάλλωση. Προϋποθέτει δε τη **συνύπαρξη δύο διαδικασιών**: της δημιουργίας οστού στο αγγειακό τοίχωμα από κύτταρα με οστεοβλαστική δραστηριότητα και την ανεπάρκεια των ανασταλτών της επιμετάλλωσης⁴. Έτσι είναι κοινώς αποδεκτή η ύπαρξη του **οστεο-αγγειακού**

¹ Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση, Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

² Εργαστήριο Μοριακής Ενδοκρινολογίας, Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

άξονα (bone-vascular axis) όπου η μειωμένη επιμετάλλωση των οστών συνοδεύεται από αύξηση της επασβέστωσης των αγγείων προκαλώντας σκλήρυνση των αγγείων⁵.

Τα τελευταία χρόνια, η αξονική στεφανιογραφία (Coronary Computed Tomographic Angiography, CCTA) έχει βοηθήσει στην ποσοτικοποίηση της επασβέστωσης και οι αγγειακές επασβεστώσεις θεωρούνται πλέον παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου⁶. Η παρούσα ανασκόπηση θα παρουσιάσει νεότερα δεδομένα σχετικά με τους μηχανισμούς δημιουργίας των αγγειακών επασβεστώσεων, τη συμμετοχή τους στην υπέρταση, την αρτηριακή σκληρία και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο καθώς και στοιχεία για τη θεραπεία τους.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΕΠΑΣΒΕΣΤΩΣΗΣ- Η ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗ ΣΤΑ ΑΓΓΕΙΑ

Η αγγειακή επασβέστωση για καιρό θεωρούνταν ως μία παθητική εκφυλιστική διαδικασία που πυροδοτείται από το γήρας και τη φλεγμονή. Έρευνες της τελευταίας δεκαετίας μας έχουν δείξει

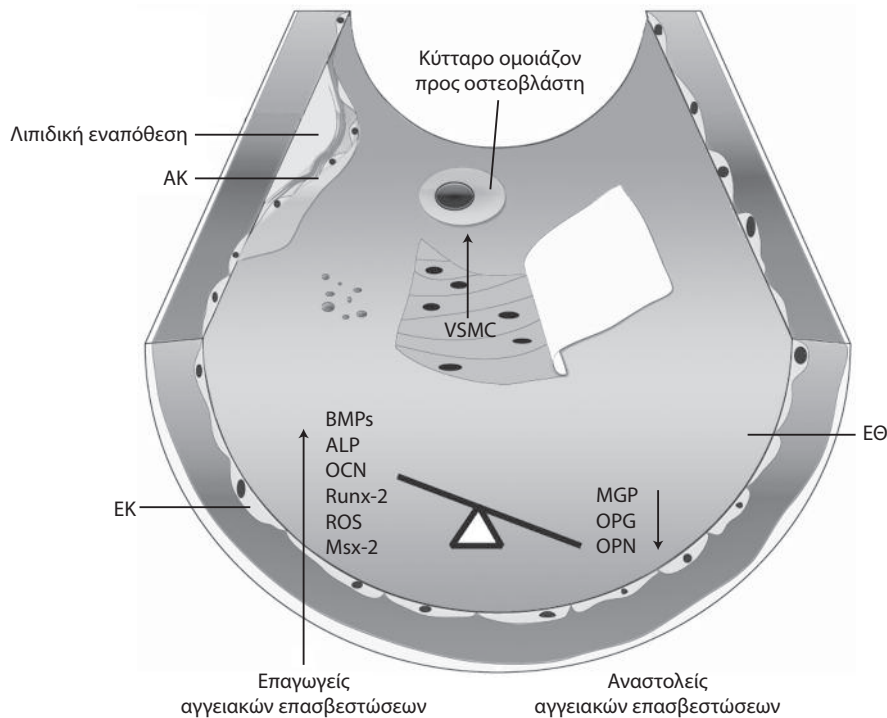
ότι πρόκειται για μία πολύπλοκη και στενά ελεγχόμενη διαδικασία που ομοιάζει με την οστική επιμετάλλωση και την οστεογένεση. Παρόλο που οι μηχανισμοί της επασβέστωσης δεν έχουν πλήρως διερευνηθεί, η κυρίαρχη θεωρία προϋποθέτει δύο παράλληλες διαδικασίες: τη μείωση των ανασταλτών της επασβέστωσης και την αύξηση των ουσιών που την προάγουν⁶ (εικόνα 1).

Ανασταλτές της επασβέστωσης

Πρωτεΐνη του υποστρώματος του καρβοξυγλουταμικού οξέος (matrix carboxyglutamic acid protein, MGP)

Η MGP εκφράζεται σε σταθερά επίπεδα καθόλη την ανάπτυξη και την ενήλικη ζωή⁷.

Πρόκειται για μία βιταμινο-Κ-εξαρτώμενη πρωτεΐνη που είναι ισχυρός ανασταλτής των αγγειακών επασβεστώσεων. Επίμυες αρνητικοί για την MGP (-/-), εμφάνισαν εκτεταμένες αγγειακές επασβεστώσεις⁸. Επίσης τα επίπεδά της φαίνεται ότι σχετίζονται γραμμικά με τις στεφανιαίες επασβεστώσεις⁹.



Εικόνα 1. Η επασβέστωση εμφανίζεται όταν οι επαγωγείς της επασβέστωσης είναι σε αφθονία σε σχέση με τους ανασταλτές. Το κεντρικό μέρος της εικόνας δείχνει την επίδραση διάφορων μορίων που επάγουν (+) ή αναστέλλουν (-) τη δια-διαφοροποίηση των λείων μυϊκών κυττάρων σε κύτταρα που ομοιάζουν οστεοβλάστες. ΕΘ: ενδοθηλίριο, ΕΚ: ενδοθηλιακό κύτταρο, BMP: bone morphogenetic protein OCN: osteocalcin, ALP: alkaline phosphatase, ROS: reactive oxygen species, MGP: matrix Gla protein OPG: osteoprotegerin OPN: osteopontin, VSMC: vascular smooth muscle cell.

Οστεοποντίνη (Osteopontin, OPN)

Είναι μία πρωτεΐνη του υποστρώματος των οστών που αναστέλλει την επιμετάλλωση¹⁰. Στους ανθρώπους, τα κυκλοφορούντα επίπεδα της OPN είναι σημαντικά υψηλότερα σε άτομα με στεφανιαία νόσο¹⁰⁻¹².

Το σύστημα RANKL/OPG

Ένα από τα πιο σημαντικά συστήματα που ενέχονται στη ρύθμιση της οστεοβλαστικής και οστεοκλαστικής δραστηριότητας, έχει φανεί τα τελευταία χρόνια ότι σχετίζεται με την καρδιαγγειακή νόσο, είναι το σύστημα του υποδοχέα ενεργοποίησης του NF-κΒ (Receptor Activator of NF-κΒ, RANKL)/οστεοπροτεγερίνης (OPG)¹³. Πειραματόζωα που στερούνται OPG, εμφάνισαν βαριά οστεοπόρωση και εκτεταμένες αγγειακές επασβεστώσεις^{14,15}.

Φετουΐνη

Σε αντίθεση με τους MGP, OPN και OPG που βρίσκονται στο αγγειακό τοίχωμα η φετουΐνη είναι ένας κυκλοφορών ανασταλτής της επασβεστώσης¹⁶. Και στην περίπτωση της φετουΐνης, τα επίπεδά της συσχετίστηκαν αντίστροφα με την έκταση των αγγειακών επασβεστώσεων ιδιαίτερα σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς¹⁷.

Αυξητικός παράγοντας ινοβλάστης-23, (Fibroblast growth factor-23, FGF-23)

Ο FGF-23, παράγεται από τα οστεοκύτταρα, αναστέλλει την οστική επιμετάλλωση και αυξάνει την απέκκριση του φωσφόρου από το άπω εσπειραμένο σωληνάριο.

Σε φυσιολογικές συνθήκες ο FGF-23 μειώνει την αγγειακή επασβεστώση μέσω της μείωσης του φωσφόρου στον ορό¹⁸. Ο FGF-23 έχει προταθεί και ως βιοδείκτης των αγγειακών επασβεστώσεων και ως μόριο που ενδεχομένως θα μπορούσε να στοχευθεί για τη θεραπεία τους.

Το τελικό αποτέλεσμα της διαταραχής στους ανασταλτές και προαγωγούς της επασβεστώσης είναι η δημιουργία κυττάρων με οστεοβλαστικές ιδιότητες (osteoblast-like cells) στο αγγειακό τοίχωμα¹⁹. Τα κύτταρα αυτά προέρχονται από διαφοροποίηση (transdifferentiation) των VSMCs σε κύτταρα ικανά για επιμετάλλωση. Πάνω σε αυτά δρουν ορισμένοι παράγοντες όπως είναι το οξειδωτικό stress, τα οξειδωμένα λιπίδια, οι μορφογενετικές πρωτεΐνες (bone morphogenetic proteins, BMPs), ο ανόργανος φώσφορος –κυρίως στη νεφρική ανεπάρκεια–, οι οποίοι προάγουν την ο-

στεογενετική διαφοροποίηση⁵. Κύριο χαρακτηριστικό των VSMCs που «μεταμορφώνονται», είναι η έκκριση από τα κύτταρα αυτά μικρο-κυστιδίων (microvesicles) που παίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία αγγειακών επασβεστώσεων²⁰. Συγκεκριμένα, σε απουσία ανασταλτών της επασβεστώσης, τα μικρο-κυστίδια σχηματίζουν εστία για τη δημιουργία πυρήνων μεταλλικού ασβεστίου, παρέχοντας ένα μικρο-περιβάλλον το οποίο αυξάνει το γινόμενο ασβεστίου x φωσφόρου πάνω από τη διαλυτότητα²¹.

Οι παρατηρήσεις αυτές οδηγούν στην υπόθεση ότι η αρχική απελευθέρωση μικρο-κυστιδίων από τα VSMCs είναι ένας προσαρμοστικός μηχανισμός ώστε τα τελευταία να αποφύγουν τον κυτταρικό θάνατο, απομακρύνοντας την περίσσεια ασβεστίου, με τη βοήθεια των ανασταλτών της επασβεστώσης στα μικρο-κυστίδια και στη συνέχεια την εναπόθεσή του στην εξωκυττάρια ουσία. Σε περιπτώσεις όμως παρατεταμένου αγγειακού στρες, ο μηχανισμός αυτός καταβάλλεται, και προκύπτει η επασβεστώση^{21,22}.

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΕΠΑΣΒΕΣΤΩΣΗ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ

Όπως είναι αναμενόμενο, η επασβεστώση του μέσου χιτώνα των αγγείων προάγει την αρτηριακή σκληρία. Η τελευταία προσδιορίζεται με τη μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος από την καρωτίδα στη μηριαία αρτηρία (carotid-femoral pulse wave velocity, c-f PWV), θεωρείται δείκτης της πραγματικής/βιολογικής ηλικίας των αγγείων μας²³.

Οι ιστολογικές αλλαγές των αρτηριοσκληρωτικών αγγείων προέρχονται από δύο κυρίως φαινόμενα: την ίνωση (fibrosis) της μεσοκυττάριας ουσίας και την επασβεστώση (calcification) των αγγείων. Τα δύο αυτά φαινόμενα αλληλεπιδρούν μεταξύ τους καθώς η αύξηση του κολλαγόνου, της φμιπρονεκτίνης και των πρωτεογλυκανών που συνιστούν την ίνωση προδιαθέτουν την εναπόθεση ασβεστίου στα αγγεία.

Έτσι η αρτηριακή επασβεστώση συσχετίστηκε σημαντικά με την c-f PWV σε μία μελέτη 193 ατόμων που δεν λάμβαναν καμία αγωγή, μετά από διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες²⁴. Επιπλέον, στην Twin UK μελέτη, σημαντική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ της αρτηριακής επασβεστώσης και της αρτηριακής σκληρίας σε μία υποομάδα 40 γυναικών²⁵. Τέλος, στη μελέτη Multi-Ethnic Study

of Atherosclerosis (MESA), η σκληρία στην καρωτίδα συσχετίστηκε με την ελαστικότητα στην αορτή και στα στεφανιαία αγγεία²⁶.

Η πλειονότητα όμως των μελετών που διερεύνησαν τη σχέση της αρτηριακής σκληρίας με την ελαστικότητα αφορούν ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο όπου λόγω του παθολογικού γινόμενου ασβεστίου x φωσφόρου το φαινόμενο είναι πιο εκσεσημασμένο²⁷.

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΕΠΑΣΒΕΣΤΩΣΗ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ-ΕΝΑΣ ΦΑΥΛΟΣ ΚΥΚΛΟΣ

Η παραπάνω αναφερόμενη μείωση της ελαστικότητας των αγγείων οδηγεί στην αρτηριοσκληρυνση, τα αποτελέσματα της οποίας είναι πολυσυζητημένα, και περιλαμβάνουν την αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), καθώς οι ανελαστικές αρτηρίες δεν μπορούν να απορροφήσουν τις μεταβολές στην πίεση δημιουργώντας το φαινότυπο της υψηλής διαφορικής πίεσης²³. Το αποτέλεσμα της μειωμένης αυτής ευενδοτότητας, ιδιαίτερα της αορτής είναι η μειωμένη αιμάτωση της καρδιάς και τελικά η καρδιακή ανεπάρκεια. Από την άλλη μεριά, η υψηλή ΑΠ, προκαλεί αναδιαμόρφωση του αγγειακού ιστού και της εξωκυττάριας ουσίας, η οποία φαίνεται ότι προάγει την εναπόθεση ασβεστίου, δημιουργώντας έτσι ένα φαύλο κύκλο μεταξύ της αγγειακής ελαστικότητας –και της σκληρίας που αυτή προκαλεί– με την ΑΠ⁴.

Επιπλέον η υπέρταση θεωρείται και ως αίτιο της οξείας ρήξης της αθηρωματικής πλάκας εξαιτίας της αύξησης του παλμικού στρες πάνω στις πλάκες²⁰. Είναι επίσης χαρακτηριστικό ότι τα άτομα με ανθεκτική υπέρταση έχουν αυξημένες αρτηριακές ελαστικότητες²⁴.

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΕΠΑΣΒΕΣΤΩΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Παρόλο που ο βαθμός της ελαστικότητας συσχετίζεται με την έκταση της αθηροσκλήρωσης, δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο πως το περιεχόμενο των αθηρωματικών πλακών σε ασβεστίο επηρεάζει τη σταθερότητα των πλακών και οδηγεί σε θρομβοεμβολικά επεισόδια. Μελέτες με ενδοστεφανιαίο υπέρηχο σε ασθενείς που παρουσιάζονται με οξεία στεφανιαία επεισόδια έδειξαν λιγότερη ελαστικότητα στην πλάκα που σχετίστηκε με το συμβάν σε σχέση με άλλες πιο ελαστικές, σταθερές πλάκες, γεγονός που υποδηλώνει την ύ-

παρξη όχι μιας γραμμικής σχέσης μεταξύ του περιεχομένου ασβεστίου στην πλάκα και του κινδύνου για ρήξη αλλά μια διφασική σχέση²⁸.

Δεν έχει ακόμη πάντως αναγνωριστεί ένας ουδός που να διαχωρίζει την προστατευτική από την επιβλαβή ελαστικότητα, ενώ πιο πρόσφατες μελέτες, υποστηρίζουν ότι η κατανομή της ελαστικότητας παρά η έκτασή της μπορεί να προδιαθέσει για ρήξη τη πλάκα, έτσι η διάχυτη σπικτική ελαστικότητα (spotty calcification), έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερο κίνδυνο ρήξης²⁹.

Η στενή σχέση της αθηροσκλήρωσης με την ελαστικότητα του έσω χιτώνα (intimal), υποδηλώνει ότι η ελαστικότητα ενώ αρχικά μπορεί να είναι ένας προστατευτικός μηχανισμός για να περιοριστεί η χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία στην αθηροσκλήρωση, αυτό στην εξέλιξη της νόσου αλλάζει και η ίδια η ελαστικότητα μπορεί να γίνει επιβλαβής³⁰⁻³³.

Σε επίπεδο πλυθισμού, στην πολυκεντρική μελέτη MESA, η ελαστικότητα των στεφανιαίων, αποτέλεσε το σημαντικότερο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου³⁴. Η μελέτη MESA είναι η μεγαλύτερη έως τώρα (n=6814) που χρησιμοποίησε την αξονική στεφανιογραφία για να υπολογίσει την εμφάνιση έκδηλης καρδιαγγειακής νόσου).

ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΕΠΑΣΒΕΣΤΩΣΗ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Τα τελευταία χρόνια, η CCTA χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου. Παρόλο που το δημόσιο σύστημα υγείας της Ελλάδας δεν έχει ακόμη ενσωματώσει τη CCTA ως διαγνωστικό εργαλείο, στο Ηνωμένο Βασίλειο σε άτομα ενδιάμεσου κινδύνου και συγκεκριμένα άτομα με σταθερή στηθάγχη και αυξημένη πιθανότητα να έχουν στεφανιαία νόσο³⁵.

Στις μελέτες αυτές έχει αναδειχθεί ο δυσμενής ρόλος των ελαστικώσεων στην υγεία του καρδιαγγειακού. Στην κλινική πράξη, ο προσδιορισμός τους χρησιμοποιείται ευρέως για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου μέσα από τον προσδιορισμό της ελαστικότητας των στεφανιαίων αγγείων που προκύπτει από CCTA. Ως ελαστικότητα θεωρείται η αλλοίωση που έχει >130 μονάδες Hounsfield σε μια περιοχή παραπάνω από 1 με 2 pixels³⁶. Ο εκτιμητής της CCTA πρέπει να αναγνωρίσει κάθε ελαστικωμένη περιοχή, σε κάθε αγγείο (δεξιά στεφανιαία αρτηρία, περισπώμενη, αριστερός κύριος κλάδος και οπίσθιος κατιών). Το calcium score ορίζεται ως το γινόμενο

Πίνακας 1. Κατευθυντήριες οδηγίες για την εκτίμηση του calcium score σε ασυμπτωματικούς ασθενείς³⁸.

Calcium score	Πλάκες	Πιθανότητα για σημαντική στεφανιαία νόσο	Καρδιαγγειακός κίνδυνος	Σύσταση
0	Μη ανιχνεύσιμη πλάκα	Πολύ χαμηλός, γενικά <5%	Πολύ χαμηλός	Καθιστούμε τον ασθενή και τον ενημερώνουμε σχετικά με την πρωτοπαθή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων
1-10	Ελάχιστη ανιχνεύσιμη πλάκα	Ελάχιστος, <10%	Χαμηλός	Ενημερώνουμε σχετικά με την πρωτοπαθή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων
11-100	Τουλάχιστον ήπιες αθηροσκληρωτικές πλάκες	Ήπιες ή ελάχιστες στεφανιαίες στενώσεις	Μέτριος	Συμβουλευτική σχετικά με την τροποποίηση παραγόντων κινδύνου και ημερήσια δόση ασπιρίνης
101-400	Τουλάχιστον μέτριας έκτασης αθηροσκληρωτικές πλάκες	Μη αποφρακτική στεφανιαία όσο πολύ πιθανή, και πιθανή αποφρακτική νόσο	Μέτριος προς υψηλό	Τροποποίηση παραγόντων κινδύνου. Σκέψη για τεστ κοπώσεως για διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου
>400	Εκτεταμένες αθηροσκληρωτικές πλάκες	Υψηλή πιθανότητα (>90%) για 1 τουλάχιστο σημαντική στένωση	Υψηλός	Επιθετική ρύθμιση παραγόντων κινδύνου. Διερεύνηση τεστ κοπώσεως ή σπινθηρογραφήματος για την εκτίμηση πιθανής ισχαιμίας

Τροποποιημένο από: Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. Mayo Clin Proc 1999

της επιφάνειας της επασβεστώσης επί έναν παράγοντα που σχετίζεται με την πυκνότητα του ασβεστίου. Συνήθως αυτό εκφράζεται ως το Agatston score, που έχει σχέση με την πυκνότητα των αλλοιώσεων, είτε με μία ογκομετρική μέθοδο³⁷.

Για την κατηγοριοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου με βάση το Agatston score, έχουν δημοσιευτεί οι αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες που συνοψίζονται στον πίνακα 1³⁸.

Η CCTA έχει πολλές ομοιότητες με την κλασική στεφανιογραφία αλλά επιπλέον μας δίνει πληροφορίες για τη σύσταση των αθηρωματικών πλακών και των επασβεστώσεων. Επίσης μας δίνει πληροφορίες για καρδιακές και εξωκαρδιακές δομές που περιλαμβάνουν τη μορφολογία του μυοκαρδίου, του περικαρδίου και τη μορφολογία των βαλβίδων καθώς και πληροφορίες για την αορτή και τα πνευμονικά αγγεία.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Η αξονική στεφανιογραφία δεν έχει ενσωματωθεί ακόμη σε καμία χώρα στην πρωτοπαθή πρόληψη καρδιαγγειακών λόγω: Α. της έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία (περίπου 0,9-1,1mSv), η οποία αν και μικρή ποικίλλει ανάλογα με το πρωτόκολλο

που χρησιμοποιείται. Ο κίνδυνος εμφάνισης κακοήθειας από την έκθεση στην ακτινοβολία παραμένει άγνωστος.

Β. Το μεγάλο κόστος της μεθόδου σε σχέση με τις πληροφορίες που δίνει, ιδιαίτερα όταν δεν γίνεται στο σωστό πληθυσμό ατόμων (π.χ. άτομα σε πολύ χαμηλό ή υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο).

Γ. Επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας από το ενδοφλέβιο σκιαστικό κυρίως σε άτομα με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.

Οι πρόσφατες οδηγίες του Εθνικού Συστήματος του Ηνωμένου Βασιλείου συστήνουν την CCTA ως τον τρόπο επιβεβαίωσης της διάγνωσης της στεφανιαίας νόσου μετά από προκάρδιο άλγος³⁹.

Κλινικές ενδείξεις για τη χρήση της αξονικής στεφανιογραφίας⁴⁰:

1. Ανίχνευση ή αποκλεισμός της ΣΝ σε ασθενείς με αμφίβολα αποτελέσματα από προηγούμενες εξετάσεις: Μη διαγνωστικό ή διφορούμενο τεστ κοπώσεως, μέτρια προ του τεστ πιθανότητα για ΣΝ, μη ερμηνεύσιμο ΗΚΓ ή αδυναμία για άσκηση.
2. Ανίχνευση ή αποκλεισμός της ΣΝ σε ασθενείς με οξύ καρδιακό άλγος: Μέτρια προ του τεστ πιθανότητα για ΣΝ, απουσία αλλοιώσεων στο ΗΚΓ, αρνητικά ένζυμα σε πολλές μετρήσεις.
3. Ανίχνευση ΣΝ σε συμπτωματικούς ασθενείς: Ε-

κτίμηση των καρδιακών δομών, και σε υποψία καρδιακών ανωμαλιών.

4. Δομή και λειτουργική μορφολογία: Εκτίμηση σύνθετων συγγενών ανωμαλιών της καρδιάς, συμπεριλαμβανομένων ανωμαλιών στη στεφανιαία κυκλοφορία, τα μεγάλα αγγεία, τις καρδιακές κοιλότητες και τις βαλβίδες.
5. Δομή και λειτουργία των έσω και έξω καρδιακών δομών: εκτίμηση καρδιακών όγκων ή θρόμβων, περικαρδιακής παθολογίας, σε ασθενείς με τεχνικά περιορισμένες εικόνες από το υπερηχογράφημα, την MRI και το διοισοφάγειο υπέρηχο.
6. Προσδιορισμός ανατομίας των πνευμονικών φλεβών πριν την κατάλυση, των στεφανιαίων φλεβών πριν την τοποθέτηση αμφικοιλιακού βηματοδότη, των μαστικών αρτηριών πριν την επανάλυση της καρδιακής επαναιμάτωσης.
7. Εκτίμηση πιθανού διαχωρισμού αορτής, ανευρύσματος της θωρακικής αορτής ή πνευμονικής εμβολής.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΠΑΣΒΕΣΤΩΣΕΩΝ-ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Αντιυπερτασικά φάρμακα

Οι ανταγωνιστές ασβεστίου φαίνεται ότι ενδεχομένως μειώνουν τις αγγειακές επασβεστώσεις μέσω του αποκλεισμού των L-type διαύλων ασβεστίου, και επιπλέον συμβάλλουν στη μείωση της παραγωγής από τα οστεοποιημένα VSMCs μικροκυσιδίων που προάγουν τις επασβεστώσεις. Ένα σκέλος της μελέτης INSIGHT (International Nifedipine Study: Intervention as Goal for Hypertension Therapy), έδειξε ότι η νιφεδιπίνη ανέστειλε την αύξηση του στεφανιαίου ασβεστίου σε μία υποομάδα 201 υψηλού κινδύνου ασθενών σε σχέση με το διουρητικό⁴¹. Επίσης, ένας νεότερος ανταγωνιστής ασβεστίου, η αξελνιδιπίνη φαίνεται ότι μειώνει την αλκαλική φωσφατάση, τη δραστηριότητα του μεταγραφικού ρυθμιστή οστικής ανάπτυξης Homeobox protein Mx2-2, που είναι σημαντικός παράγοντας της αγγειακής επασβεστώσεως στα VSMCs ενώ άλλα φάρμακα της ίδιας κατηγορίας όπως η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη δεν εμφάνισαν παρόμοιες ιδιότητες (drug effect)⁴².

Όσον αφορά τα φάρμακα του άξονα, παρόλο που η μελέτη PERSPECTIVE έδειξε ότι η περindoπρίλη μείωσε κυρίως τις μη επασβεστωμένες

αθηρωματικές πλάκες⁴³, σε άλλη μελέτη που περιλάμβανε διαβητικούς ασθενείς, τόσο οι AT-1 αναστολείς, όσο και οι α-MEA συσχετίστηκαν με μικρότερη πρόοδο των επασβεστώσεων σε σχέση με ασθενείς που δεν έλαβαν αυτά τα φάρμακα⁴⁴. Τα δεδομένα αυτά είναι πολύ λίγα για να προκύψουν ασφαλή συμπεράσματα για την επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στις αγγειακές επασβεστώσεις και μελλοντική έρευνα πάνω σε αυτό το θέμα είναι επιβεβλημένη.

Στατίνες

Σε αντίθεση με τα αντιυπερτασικά φάρμακα, ο ρόλος των στατινών στις αγγειακές επασβεστώσεις έχει σχεδόν ξεκαθαριστεί. Έτσι οι επί σειρά ετών αντικρουόμενες μελέτες συνοψίστηκαν σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση του Henein και συν., η οποία έδειξε ότι οι στατίνες μειώνουν σημαντικά τις στεφανιαίες στενώσεις μέσω της μείωσης της LDL-C, ενώ δεν επιδρούν στις αρτηριακές επασβεστώσεις⁴⁵.

Φάρμακα που επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό

Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι τα διφωσφονικά μπορούν να μειώσουν τις αγγειακές επασβεστώσεις μέσω αύξησης της έκφρασης πρωτεϊνών της επιμετάλλωσης όπως της οστεοποντίνης και της οστεοπροτεγερίνης⁴⁶. Παρόλα αυτά σε επίπεδο πληθυσμού, η επίδραση τους στις αγγειακές επασβεστώσεις δεν είναι ξεκάθαρη. Περισσότερο υποσχόμενα φάρμακα στη μείωση των επασβεστώσεων είναι οι ανταγωνιστές των συνδετών receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)⁴⁷. Οι RANKL συνδέτες, συνδέονται με την οστεοπροτεγερίνη (OPG) και λειτουργούν ως παράγοντες για την ενεργοποίηση και τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών αλλά και ως παράγοντες που προάγουν τις αγγειακές επασβεστώσεις⁴⁸⁻⁵⁰. Οι αναστολείς των RANKL λοιπόν, εκτός από τη βελτίωση του οστικού μεταβολισμού, πιθανολογείται ότι έχουν και την off target δράση, της μείωσης των αγγειακών επασβεστώσεων. Μελλοντικές έρευνες πιθανό να ξεκαθαρίσουν το θέμα αυτό τα επόμενα χρόνια.

Οιστρογόνα και εκλεκτικοί ρυθμιστές των υποδοχέων των οιστρογόνων

Τα οιστρογόνα χρησιμοποιήθηκαν παλαιότερα, εκτός των άλλων για τη μείωση της οστεοπόρωσης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ τα τελευταία 15 χρόνια η χρήση τους είναι περιορισμένη, λόγω της αμφιβόλου επίδρασής τους στο καρ-

διαγγειακό σύστημα⁵¹. Τα τελευταία χρόνια οι εκλεκτικοί ρυθμιστές των υποδοχέων των οιστρογόνων (selective estrogen receptor modulators-SERMS), έχουν ένα περισσότερο ασφαλές καρδιαγγειακό προφίλ και η επίδρασή τους στις αγγειακές επασβεστώσεις, λόγω και της ενυοϊκής δράσης τους στην οστεοπόρωση, μένει να μελετηθεί⁵².

Δεσμευτικά φάρμακα του φωσφόρου

Ο φώσφορος έχει ενοχοποιηθεί για αύξηση της αρτηριακής σκληρίας μέσω δομικών αλλαγών στα αγγεία όπως είναι η αγγειακή επασβεστώση του μέσου χιτώνα η οποία είναι εμφανής από τα πρώτα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου. Η επίδραση των δεσμευτών του φωσφόρου στις αγγειακές επασβεστώσεις και κατ'επέκταση στην αρτηριακή σκληρία δεν είναι ακόμη αποδεδειγμένη. Αναμένονται τα αποτελέσματα από την CRIBPHOS μελέτη που θα χρησιμοποιήσει το δεσμευτή φωσφόρου sevelamer για να μελετήσει την επίδρασή του στις αγγειακές επασβεστώσεις⁵³.

Μελλοντικές προεκτάσεις

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως η αγγειακή επασβεστώση ομοιάζει με την επιμετάλλωση των οστών και επομένως πρωτεΐνες που συμμετέχουν στον οστικό μεταβολισμό μπορεί να αποτελέσουν στόχους για μελλοντικές θεραπείες των επασβεστώσεων. Τέτοιοι στόχοι είναι: η bone morphogenic protein-7, (BMP-7) που μείωσε την αγγειακή επασβεστώση σε ένα πειραματικό μοντέλο αθηροσκλήρωσης και ΧΝΑ^{54,55}. Επίσης η matrix Gla protein (MGP), που φάνηκε ότι είναι ένας ισχυρός ανασταλτής της επασβεστώσης^{8,56} και η οστεοποντίνη που επίσης αναστέλλει την επασβεστώση αλλά και αναχαιτίζει την επασβεστώση στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων (vascular smooth muscle cells, VSMCs)⁵⁷.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση τα παραπάνω συμπεραίνουμε ότι οι αγγειακές επασβεστώσεις, αντίθετα με παλαιότερες πεποιθήσεις, ενέχουν κίνδυνο για το καρδιαγγειακό σύστημα.

Μέχρι σήμερα, σαφής ένδειξη ενός ευεργετικού αποτελέσματος μετά τη φαρμακευτική μείωση των επασβεστώσεων δεν υπάρχει. Χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να καταλήξουμε στο κατά πόσο παρεμβάσεις που στοχεύουν τις επασβεστώσεις έχουν ευεργετική δράση στο καρδιαγγειακό. Σε κάθε περίπτωση οι θεραπείες αυτές δεν θα

πρέπει να επηρεάζουν άλλες διεργασίες βιοεπιμετάλλωσης όπως η ομοιοστασία του ασβεστίου.

SUMMARY

Pikilidou M, Yavropoulou M, Papakonstantinou E, Antoniou M, Zebekakis P. Vascular calcification: Its contribution to arterial stiffness hypertension and cardiovascular risk. Arterial Hypertension 2013; 22: 11-19.

Vascular calcification was considered until recently as a passive, non reversible process that develops with aging. Recent data, show the important role of vascular calcification on cardiovascular risk which shows a bimodal character, with an unknown threshold above which calcification is not a compensating protective mechanism but induce rupture of the atheromatous plaque. Vascular calcification also, increases arterial stiffness and consequently blood pressure, while hypertension induces by itself plaque rupture due to mechanical stress. Today, the quantification of vascular calcium is relevantly easy through the technology of computed coronary tomographic angiography. Some national guidelines, propose the use of coronary tomographic angiography for the evaluation of non-specific cardiac pain, while the high cost, remains in other countries an inhibitory factor to its broad use. Finally, certain drugs such as antihypertensive drugs, statins, drugs that interfere with bone metabolism, oestrogens have been proposed for the treatment of calcifications, without however the existence of hard evidence that lowering vascular calcification is beneficial in lowering cardiovascular risk, so far.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Virchow R. Cellular pathology. As based upon physiological and pathological histology. Lecture XVI--Atheromatous affection of arteries. 1858. Nutr Rev 1989; 47: 23-25.
2. McCarthy JH, Palmer FJ. Incidence and significance of coronary artery calcification. Br Heart J 1974; 36: 499-506.
3. Druke TB. Arterial intima and media calcification: distinct entities with different pathogenesis or all the same? Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1583-1584.
4. Rattazzi M, Bertacco E, Puato M, Faggini E, Pauletto P. Hypertension and vascular calcification: a vicious cycle? J Hypertens 2012; 30: 1885-1893.
5. Thompson B, Towler DA. Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis. Nat Rev Endocrinol 2012.
6. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. Circ Res 2006; 99: 1044-1059.

7. Pal SN, Rush C, Parr A, Van CA, Golledge J. Osteocalcin positive mononuclear cells are associated with the severity of aortic calcification. *Atherosclerosis* 2010; 210: 88-93.
8. Otawara Y, Price PA. Developmental appearance of matrix GLA protein during calcification in the rat. *J Biol Chem* 1986; 261: 10828-10832.
9. Farzaneh-Far A, Proudfoot D, Weissberg PL, Shanahan CM. Matrix gla protein is regulated by a mechanism functionally related to the calcium-sensing receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 277: 736-740.
10. Miyauchi A, Alvarez J, Greenfield EM, et al. Recognition of osteopontin and related peptides by an alpha v beta 3 integrin stimulates immediate cell signals in osteoclasts. *J Biol Chem* 1991; 266: 20369-20374.
11. Ohmori R, Momiyama Y, Taniguchi H, et al. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2003; 170: 333-337.
12. Wada T, McKee MD, Steitz S, Giachelli CM. Calcification of vascular smooth muscle cell cultures: inhibition by osteopontin. *Circ Res* 1999; 84: 166-178.
13. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260-1268.
14. Panizo S, Cardus A, Encinas M, et al. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway. *Circ Res* 2009; 104: 1041-1048.
15. Quercioli A, Luciano VG, Dallegri F, Mach F, Montecucco F. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin pathway is a promising target to reduce atherosclerotic plaque calcification. *Crit Pathw Cardiol* 2010; 9: 227-230.
16. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem* 2003; 278: 13333-13341.
17. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361: 827-833.
18. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004; 113: 561-568.
19. Eghbali-Fatourehchi GZ, Lamsam J, Fraser D, Nagel D, Riggs BL, Khosla S. Circulating osteoblast-lineage cells in humans. *N Engl J Med* 2005; 352: 1959-1966.
20. Kalra SS, Shanahan CM. Vascular calcification and hypertension: cause and effect. *Ann Med* 2012; 44 Suppl 1: p S85-S92.
21. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2857-2867.
22. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, Bennett MR, Shanahan CM, Weissberg PL. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res* 2000; 87: 1055-1062.
23. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1377-1383.
24. McEniery CM, McDonnell BJ, So A, et al. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. *Hypertension* 2009; 53: 524-531.
25. Cecelja M, Jiang B, Bevan L, Frost ML, Spector TD, Chowienczyk PJ. Arterial stiffening relates to arterial calcification but not to noncalcified atheroma in women. A twin study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1480-1486.
26. Blaha MJ, Budoff MJ, Rivera JJ, et al. Relationship of carotid distensibility and thoracic aorta calcification: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* 2009; 54: 1408-1415.
27. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014-1021.
28. Ge J, Baumgart D, Haude M, et al. Role of intravascular ultrasound imaging in identifying vulnerable plaques. *Herz* 1999; 24: 32-41.
29. Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, et al. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2004; 110: 3424-3429.
30. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1282-1292.
31. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16: 285-292.
32. Vengrenyuk Y, Carlier S, Xanthos S, et al. A hypothesis for vulnerable plaque rupture due to stress-induced debonding around cellular microcalcifications in thin fibrous caps. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 14678-14683.
33. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions. *J Interv Cardiol* 2002; 15: 439-446.
34. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012; 308: 788-795.
35. Cooper A, Timmis A, Skinner J. Assessment of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 340: c1118.
36. Murphy WA, Jr, Nedden DD, Gostner P, Knapp R, Recheis W, Seidler H. The iceman: discovery and imaging. *Radiology* 2003; 226: 614-629.
37. Raff GL, Abidov A, Achenbach S, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2009; 3: 122-136.

38. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 243-252.
39. Cooper A, Timmis A, Skinner J. Assessment of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 340: c1118.
40. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2201-2229.
41. Motro M, Shemesh J. Calcium channel blocker nifedipine slows down progression of coronary calcification in hypertensive patients compared with diuretics. *Hypertension* 2001; 37: 1410-1413.
42. Shimizu T, Tanaka T, Iso T, Kawai-Kowase K, Kurabayashi M. Azelnidipine inhibits MSX2-dependent osteogenic differentiation and matrix mineralization of vascular smooth muscle cells. *Int Heart J* 2012; 53: 331-335.
43. Bruining N, de WS, Roelandt JR, et al. Coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound: importance for atherosclerosis progression/regression studies. *Coron Artery Dis* 2009; 20: 409-414.
44. Maahs DM, Snell-Bergeon JK, et al. ACE-I/ARB treatment in type 1 diabetes patients with albuminuria is associated with lower odds of progression of coronary artery calcification. *J Diabetes Complications* 2007; 21: 273-279.
45. Henein MY, Owen A. Statins moderate coronary stenoses but not coronary calcification: results from meta-analyses. *Int J Cardiol* 2011; 153: 31-35.
46. Jia P, Li Y, Wang J, Zhang F, Liu K, Wang Z. The effect of alendronate on the expression of osteopontin and osteoprotegerin in calcified aortic tissue of the rat. *Eur J Pharmacol* 2012; 682: 126-130.
47. Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1998-2003.
48. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 153-161.
49. Cummings SR, San MJ, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-765.
50. Quercioli A, Luciano VG, Dallegri F, Mach F, Montecucco F. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin pathway is a promising target to reduce atherosclerotic plaque calcification. *Crit Pathw Cardiol* 2010; 9: 227-230.
51. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
52. Barrett-Connor E, Grady D, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847-857.
53. Chue CD, Townend JN, Steeds RP, Ferro CJ. Evaluating the effects of sevelamer carbonate on cardiovascular structure and function in chronic renal impairment in Birmingham: the CRIB-PHOS randomised controlled trial. *Trials* 2011; 12: 30.
54. Davies MR, Lund RJ, Hruska KA. BMP-7 is an efficacious treatment of vascular calcification in a murine model of atherosclerosis and chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1559-1567.
55. Hruska KA, Mathew S, Saab G. Bone morphogenetic proteins in vascular calcification. *Circ Res* 2005; 97: 105-114.
56. Cranenburg EC, Brandenburg VM, Vermeer C, et al. Uncarboxylated matrix Gla protein (ucMGP) is associated with coronary artery calcification in haemodialysis patients. *Thromb Haemost* 2009; 101: 359-366.
57. Steitz SA, Speer MY, McKee MD, et al. Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol* 2002; 161: 2035-2046.