

Imaging Cardiovascolare nel Paziente Affetto da Insufficienza Renale Cronica

cap 17 Imaging in CKD

Carlo Ratti¹, Laura Grassi², Emiliana Ferramosca³, Paolo Raggi⁴

¹ Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Ramazzini, Carpi (Mo)

² Unità Operativa di Cardiologia, Nuovo Ospedale Civile Sant'Agostino Estense, Baggiovara (Mo)

³ Unità Operativa Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto. Ospedale Vito Fazzi, Lecce

⁴ Mazankowski Alberta Heart Institute, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada



P. Raggi

ABSTRACT

La diagnostica per immagini ha contribuito alla riduzione della morbosità e mortalità cardiovascolare nella popolazione generale e promette di avere una simile utilità nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica (IRC). I pazienti con IRC sono notoriamente ad alto rischio di complicanze cardiovascolari ed è quindi necessario mettere in atto un'accurata stratificazione del rischio in molteplici scenari clinici. Anormalità sia della struttura e della funzione miocardica, così come una severa patologia vascolare hanno un'alta prevalenza nella IRC. In questa situazione sofisticate tecniche per immagini sono di ausilio per raffinare la valutazione del rischio cardiovascolare. Esistono due forme principali di malattia vascolare nei malati con IRC: aterosclerosi, con accumulo di lipidi, cellule infiammatorie, tessuto fibroso e calcio sotto l'intima del vaso arterioso, e arteriosclerosi. Quest'ultima è caratterizzata da un inspessimento dello strato muscolare medio della parete arteriosa così come da accumulo di depositi di calcio nella media e non è necessariamente associata a lesioni aterosclerotiche della parete arteriosa. In questa rassegna presentiamo una sintesi delle indicazioni, vantaggi e svantaggi di numerose tecniche per immagini sia invasive che non-invasive utilizzate correntemente utilizzate per valutare disordini del miocardio e vasculopatia nel malato con IRC.

Parole chiave: vascular calcifications, atherosclerosis, arteriosclerosis, coronary artery disease, myocardial disease, myocardial fibrosis

ABSTRACT

Imaging has contributed to the successful reduction of cardiovascular morbidity and mortality in the general population and it has demonstrated excellent potential among patients with chronic kidney disease (CKD). The well-known severity of cardiovascular disease in patients suffering from CKD requires an accurate risk stratification of these patients in several clinical situations. Alterations of both structure and function of the myocardium as well as severe vasculopathy are highly prevalent in patients with advanced CKD. Hence sophisticated imaging techniques are at times necessary to make an accurate assessment of risk. Two main forms of arterial pathology develop in patients with CKD: atherosclerosis, with accumulation of inflammatory cells, lipids, fibrous tissue and calcium in the sub-intimal space of the artery, and arteriosclerosis. The latter is characterized by thickening and calcification of the muscular layer of the arterial wall and it is not necessarily associated with typical atherosclerotic changes. This review explores the indications, strengths and weaknesses of several invasive and non-invasive imaging modalities employed to evaluate myocardial and vascular disease in CKD.

Keywords: vascular calcifications, atherosclerosis, arteriosclerosis, coronary artery disease, myocardial disease, myocardial fibrosis

IMAGING NON INVASIVO**Tomografia Cardiaca Computerizzata**

La tomografia cardiaca computerizzata (CT) è considerata lo standard di riferimento per valutare la presenza e quantificare il grado di calcificazione cardiovascolare. L'imaging della calcificazione cardiovascolare fu inizialmente eseguito con l'electron beam computed tomography (EBCT), ma si è ora passati alla CT multistrato (MDCT) che è altrettanto accurata (1). La MDCT ha una risoluzione temporale (velocità di acquisizione) inferiore ma una risoluzione spaziale (qualità dell'immagine) migliore della tecnica EBCT. Purtroppo, la MDCT fornisce una dose di radiazioni superiore durante l'acquisizione di immagini per calcolare lo score del calcio coronarico (1.5-2.5mSv al paragone di 0.6mSv con EBCT) (2). Tuttavia, un'attenta applicazione di diversi metodi per ridurre l'esposizione alle radiazioni può rendere la tecnologia MDCT simile a EBCT anche sotto questo aspetto.

La quantificazione della calcificazione si esegue dopo l'acquisizione delle immagini (con un approccio post-processing) e si effettua con tre metodi alternativi: il punteggio Agatston (3), il punteggio volumetrico (4) o il punteggio di massa (5). Il punteggio Agatston è quello più frequentemente usato e viene calcolato per ogni placca come il prodotto dell'area calcifica per la massima densità in quell'area. La densità si misura in unità Hounsfield in CT. La somma dei punteggi di ogni lesione calcifica costituisce il punteggio totale. Il volume e il punteggio di massa sono più riproducibili rispetto al punteggio Agatston, ma sono meno sensibili al contenuto di calcio della placca. Nella popolazione generale numerose analisi retrospettive e studi prospettici in soggetti asintomatici hanno dimostrato che la presenza e l'entità di calcio coronarico (coronary artery calcium: CAC) sono indipendentemente associati con il rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità entro 3-5 anni dallo screening (6-7). Al contrario, l'assenza di calcio è associato ad un rischio di eventi molto basso (8). Il primo studio con CT in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) fu condotto da Braun et al (9). Gli autori descrissero una prevalenza ed un'estensione del punteggio di CAC molto più alti nei pazienti con IRC terminale rispetto a soggetti sani ed a pazienti con malattia coronarica ma funzione renale normale (Figura 1). Nei pazienti con IRC, la prevalenza di CAC aumenta con il peggioramento dell'insufficienza renale (10) essendo presente dal 40% in pazienti in stadio 4 (11) fino

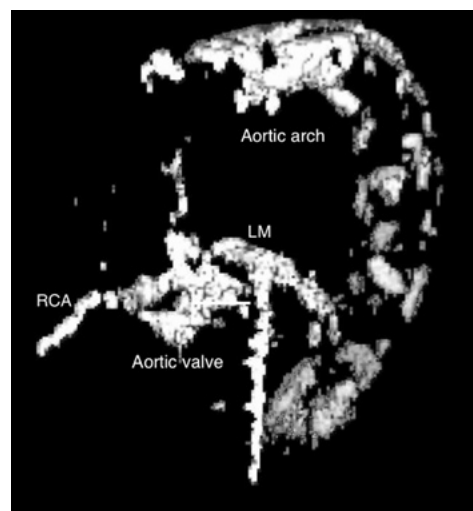


Figura 1. Ricostruzione tridimensionale di immagine ottenuta con tomografia computerizzata del torace. L'immagine mostra una densa calcificazione dell'intera sistema vascolare in questo uomo di 47 anni sottoposto a trattamento dialitico da 5 anni. Aortic arch: arco aortico. Aortic valve: valvola aortica. LM: tronco coronarico comune. RCA: arteria coronaria destra.

all'85% di quelli in emodialisi (12). In uno studio di confronto tra 60 pazienti emodializzati e 28 in dialisi peritoneale non emerse alcuna differenza nella prevalenza del CAC tra le due modalità di dialisi (70% e 73%, rispettivamente) (13). Estesi depositi calcifici coronarici sono stati segnalati non solo negli adulti ma anche in pazienti pediatrici e giovani adulti (14). Sebbene meno numerosi che nella popolazione generale, alcuni studi hanno dimostrato il valore prognostico del CAC nei pazienti con IRC. In 102 pazienti in emodialisi cronica Matsuoka et al dimostrarono una sopravvivenza minore dopo 5 anni di follow-up in malati con un punteggio superiore alla media (punteggio ≥ 200) (84% e 68%) (15). Allo stesso modo, Block et al mostrarono un rischio di mortalità più elevato in presenza di un alto punteggio di CAC (> 400) in 127 pazienti in emodialisi seguiti per quasi 5 anni dall'inizio dello screening rispetto a quello con punteggio più basso o senza CAC (16). Più di recente, Shantouf et al riportarono un rischio di mortalità più elevato nei pazienti in emodialisi con punteggio CAC compreso tra 101-400 e maggiore di 400, rispetto a quelli con score 0 (hazard ratio: 8,5 (95% CI): 1,1-48,1, $p = 0,02$; e 13,3 (95% CI): 1,3-65,1; $p = 0,01$, rispettivamente). Questa associazione era indipendente da caratteristiche demografiche, comorbidità, e da altri fattori di rischio (17). Numerosi fattori influenzano la progressione del CAC nei pazienti in dialisi. L'età, il diabete mellito, l'età dialitica, elevati livelli sierici di fosforo, PTH e calcio sono stati associati con la progressione del CAC (18-20). Con la CT, sono stati condotti diversi studi per valutare l'effetto di interventi volti a rallentare la progressione del CAC. Sevelamer ed i chelanti del fosforo a base di calcio sono stati confrontati in numerosi studi. Nella maggioranza di essi il sevelamer ha dimostrato l'abilità di ridurre la progressione del CAC mentre i chelanti a base di calcio si sono associati a continua progressione del CAC. Questi studi sono stati riassunti in 2 recenti metanalisi (21, 22) che hanno mostrato in modo conclusivo che i chelanti non a base di calcio sono in grado di rallentare la progressione del CAC. Questa caratteristica si associa anche ad un'importante riduzione della mortalità ed eventi cardiovascolari come dimostrato da Block (23) e Di Iorio (24, 25).

Sebbene la CT fornisca una valutazione accurata e quantitativa del CAC nei pazienti con IRC, ci sono alcune limitazioni inerenti a questa tecnica. Il costo elevato e l'esposizione del paziente a radiazioni ionizzanti sono le principali limitazioni, alle quali si devono aggiungere la difficoltà di eseguire l'indagine ambulatorialmente e la necessità di un training formativo avanzato per il medico specialista. Di conseguenza altre metodiche meno costose e più agibili sono state paragonate alla CT per valutare il danno vascolare nei pazienti con IRC. La radiografia dell'addome per visualizzare il calcio lungo il profilo aortico e l'ecografia per visualizzare la calcificazione valvolare, si sono rivelate capaci di quantificare le calcificazioni in modo alquanto accurato e allo stesso tempo di predire gli eventi futuri (26-29).

Angio Tomografia Computerizzata

L'angio CT coronarica (CCTA) è una tecnologia non invasiva utilizzata per l'identificazione di malattia coronarica ostruttiva (CAD) e di placche ateromasiche non calcificate (30). La presenza di malattia coronarica rilevata con questa tecnologia è stata associata ad una prognosi sfavorevole in numerosi studi nella popolazione generale (31).

Inoltre, l'eccellente valore predittivo negativo della CCTA permette di escludere la presenza di coronaropatia nei pazienti sintomatici con probabilità di malattia bassa o intermedia (32). I pazienti con insufficienza renale cronica sono stati in gran parte esclusi negli studi clinici con CCTA a causa del rischio di nefrotossicità da mezzo di contrasto iodato. Inoltre la copiosa calcificazione tipicamente presente in questi pazienti può ostacolare l'interpretazione delle scansioni (Figura 2). Pertanto, il ruolo della CCTA nei pazienti con IRC deve essere ancora pienamente esplorato. In uno studio prospettico di 4297 pazienti asintomatici sottoposti a CCTA di cui 651 pazienti erano affetti da IRC stadio 1-3, i ricercatori riportarono una bassa frequenza di coronaropatia ostruttiva nelle prime fasi della IRC. Inoltre la proteinuria era più predittiva del filtrato glomerulare della probabilità di diagnosticare CAD (33). Mao et al eseguirono CCTA in 28 pazienti emodializzati prima del trapianto di reni e riportarono che i pazienti senza CAC (36%) non avevano evidenza di coronaropatia ostruttiva (34). Al contrario, pazienti con estese calcificazioni coronariche mostravano la presenza di stenosi significative in una o più arterie coronarie. La CCTA era fattibile e la qualità dell'immagine era sufficientemente buona nella maggioranza dei pazienti. In 704 pazienti con funzione renale normale o minimamente anormale ($N = 635$; $eGFR \geq 60 \text{ mL / min / } 1,73\text{m}^2$) e con insufficienza renale cronica da lieve a moderata ($n = 69$; $eGFR: 30 - 59 \text{ ml / min / } 1,73\text{m}^2$) il limite ottimale del CAC per predire la malattia coronarica ostruttiva era 140 (sensibilità 73% e specificità 70%) (35).

Lo stesso gruppo di ricerca ha fornito le iniziali evidenze del valore prognostico della CCTA nei soggetti con IRC. In 85 pazienti con moderata IRC ($eGFR: 30 - 59 \text{ ml / min / } 1,73\text{m}^2$) sia la disfunzione renale che il riscontro di CAD alla CCTA erano predittori indipendenti di eventi cardiovascolari dopo 2.5 anni di follow-up (36). Inoltre, l'IRC moderata aggiungeva valore prognostico incrementale alla presenza di CAD. In uno studio recente (37) gli autori confrontarono l'accuratezza diagnostica del (CAC), della CCTA e della tomografia a emissione di fotone singolo (SPECT), o una combinazione di questi strumenti nella diagnosi di CAD in pazienti con IRC in previsione del trapianto di rene. In modo prospettico vennero studiati 138 pazienti (età media 54 anni; età da 22 a 72 anni; 68% maschi; 43% in dialisi). La prevalenza complessiva di CAD (riduzione $\geq 50\%$ del diametro coronarico) alla CCTA era del 22%. Due terzi dei pazienti con CAD avevano una stenosi situata in un segmento coronarico prossimale. La CCTA dimostrò la migliore sensibilità e specificità per la diagnosi di CAD (93% e 63%) al paragone del CAC (soglia di 400: 67% e 77%) e della SPECT (53% e 82%). La sensibilità per la diagnosi di CAD in un segmento prossimale era del 70% per il CAC (soglia di 400), 100% per CCTA, 60% per SPECT. Gli autori conclusero che la CCTA è un test affidabile con elevata sensibilità ed alto valore predittivo negativo per la diagnosi di CAD anche nella IRC. Un approccio non invasivo con l'utilizzo di CCTA o una combinazione di CCTA e SPECT nei pazienti candidati al trapianto renale sembra consigliabile per escludere la presenza di coronaropatia ostruttiva.

La CCTA è usata spesso per ottenere immagini dettagliate di tutta l'aorta, delle arterie renali e dell'asse ileo-femorale. Questo è di aiuto nella pianificazione di interventi, come il posizionamento di endoprotesi aortiche e stent periferici e la misurazione delle dimensioni delle arterie periferiche prima di introdurre cateteri per l'esecuzione di procedure interventistiche. Al momento della stesura di questo manoscritto il ruolo della CCTA rimane ancora poco chiaro nei pazienti con IRC in fase avanzata. In teoria potrebbe rappresentare un'alternativa accettabile alla coronarografia invasiva nei pazienti con IRC nelle fasi iniziali, a condizione che si cerchi di prevenire la nefrotossicità da mezzo di contrasto. Inoltre, è potenzialmente utile nei soggetti con IRC allo stadio 1-3 con sintomi atipici di CAD o dopo aver ottenuto risultati equivoci durante una prova da sforzo per chiarire la diagnosi di CAD. Non vi è attualmente indicazione all'utilizzo di CCTA come test di screening non invasivo per la ricerca di malattia coronarica.



Figura 2. Immagine ottenuta con angiotomografia coronarica dall'arteria coronaria discendente anteriore. La freccia indica una zona dove una combinazione di placca non calcifica e calcifica provoca una probabile ostruzione critica del lume conarico.

Imaging dell'Asse Arterioso Carotideo e Ileo-Femorale

La facilità di accesso ai vasi superficiali, come le arterie carotidi e iliaco-femorali, la natura non invasiva e il costo relativamente basso delle metodiche di imaging ad ultrasuoni (US) e la possibilità di eseguirle in regime ambulatoriale, rendono l'US un'utile metodica di screening della malattia cardiovascolare nella popolazione generale e nei malati con IRC. L'ultrasonografia bidimensionale con flussimetria Doppler è stata utilizzata per molti anni per stimare la severità della stenosi arteriosa sia carotidea che periferica. Oltre alla quantificazione della stenosi l'ecografia vascolare può essere utilizzata per valutare il rischio cardiovascolare attraverso markers indiretti di malattia aterosclerotica.

La quantificazione della stenosi carotidea mediante ecografia bidimensionale aiuta a selezionare i pazienti con IRC da sottoporre ad intervento di endoarterectomia. Recenti evidenze suggeriscono che l'endoarterectomia per stenosi carotidea severa è più efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti con IRC lieve-moderata rispetto ad individui della popolazione generale (numero di pazienti da trattare per evitare un ictus: 4 per i pazienti con IRC e 10 per i pazienti con normale funzione renale) (38). Nonostante ciò, negli stadi più avanzati di IRC vi è una peggiore prognosi con stenosi carotidea severa rispetto ai pazienti con normale funzione renale (39). In una coorte di 1011 pazienti Debina e Van Den Brande dimostrarono che la mortalità perioperatoria era significativamente più alta nei pazienti con stenosi carotidea in trattamento dialitico rispetto ai pazienti con normofunzione renale (3.9% vs. 1.0%, $p=0.013$) (40). L'analisi di regressione logistica multivariata mostrò che l'emodialisi era il miglior fattore predittivo indipendente di mortalità a 30 giorni (odds ratio = 3.76, $p=0.032$). L'ecografia bidimensionale è stata inoltre usata con molto successo per valutare la severità della vasculopatia periferica (41) così come per seguire lo stato del rene trapiantato. In una valutazione retrospettiva di 113 pazienti sottoposti a trapianto renale, alterazioni flussimetriche delle arterie interlobari del rene trapiantato correlavano con la presenza di fibrosi interstiziale/atrofia tubulare e sclerosi glomerulare alla biopsia (42).

Alla fine degli anni 80 venne introdotta la misurazione dello spessore dello strato intima-media (IMT) della parete arteriosa, che divenne rapidamente un surrogato di aterosclerosi in stadio pre-clinico. Numerosi studi stabilirono il valore dell'IMT carotideo (Figura 3) come marcatore indipendente e non invasivo di rischio di eventi aterosclerotici e di ictus nella popolazione generale. La misurazione dell'IMT carotideo è stata applicata, anche se non estesamente, allo studio della patologia vascolare in pazienti con IRC (43). L'aumento dell'IMT carotideo, per esempio, è stato correlato con il declino della funzione renale. In uno studio su 1003 pazienti con IRC, una lieve riduzione del filtrato glomer-

colare (media 67,9 mL/min/1,73 m²) era associato ad un aumento dell' IMT carotideo; l'associazione era indipendente dai tradizionali fattori di rischio di aterosclerosi e dalla presenza di proteinuria (43). Wu et al. in uno studio di popolazione condotto su 3629 soggetti privi di malattie cardiovascolari al momento dell'arruolamento, dimostrarono una correlazione statisticamente significativa tra IMT carotideo (a livello della carotide interna e comune), e IRC. L'associazione era ancora presente dopo aggiustamento per fattori di rischio tradizionali e non tradizionali (44). Altri ricercatori hanno confermato che questa associazione è indipendente da fattori di rischio come l'indice di massa corporea, il fumo, l'ipertensione, dislipidemia e diabete (45), anche se nello studio di Zhang et al non vi era alcuna associazione tra IMT e stadi di IRC (46). Hinderliter et al., in uno studio multicentrico condotto su 198 pazienti con IRC stadio 3-5 non ancora in dialisi (filtrato glomerulare medio di 29 ± 12 mL/min/1.73 m²), osservarono che non vi era correlazione tra IMT e filtrato. Allo stesso tempo il valore massimo di IMT era associato con fattori di rischio tradizionali, malattie cardiovascolari, altri markers di malattia cardiovascolare preclinica ed era un fattore predittivo indipendente di eventi cardiovascolari e morte (47).

Nel corso di un follow-up medio di 29 mesi, Benedetto et al evidenziarono una stretta associazione tra IMT di base e mortalità cardiovascolare e per tutte le cause in 138 pazienti in emodialisi (48). Nishizawa et al seguirono in modo prospettico 438 pazienti in emodialisi per una media di 30 mesi e registrarono 82 morti, di cui 44 erano per cause cardiovascolari (49). I pazienti con IMT carotideo moderatamente aumentato (da 1,0 a 2,0 mm) e quelli con IMT severamente aumentato (≥ 2.0 mm) mostrarono un rischio di morte per cause cardiovascolari significativamente più alto. Szeto et al misurarono l'IMT carotideo in 203 pazienti cinesi con stadio IRC 3-4 e li seguirono per 48 mesi (50). La sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari fu del 94%, 90%, 78% e 66% dal primo all'ultimo quartile di IMT (log rank test, p = 0.006). Ogni quartile di IMT conferiva un ulteriore rischio del 41,6% (95% CI : 6,4%-88,4% ; p = 0.017) per eventi cardiovascolari.

Quando si esegue un'ecografia bidimensionale per misurare l'IMT, uno spessore di parete circoscritto > 1,5 mm è considerato come evidenza di placca aterosclerotica. Placche carotidiche, e in particolare quelle ipoecogene che rappresentano presumibilmente placche ricche di lipidi, sono state associate con un elevato rischio di ictus e di eventi cardiovascolari nella popolazione generale. In uno studio osservazionale di 167 pazienti emodializzati seguiti per una media di 13 anni dopo essere stati sottoposti a imaging carotideo per l'identificazione delle placche focali (calcifiche e non calcifiche) (51), i ricercatori notarono che il rischio di eventi cardiovascolari aumentava in maniera proporzionale al numero di placche (da 21% per quelli senza placche a 43% per quelli con maggior numero di placche; p=0.005). Il numero di placche era anche associato con la rapidità con cui un evento si verificava dopo l'imaging. In uno studio che valutò il valore prognostico della progressione dell'IMT e delle placche carotidiche in 103 pazienti in emodialisi, la comparsa di nuove placche era un fattore predittivo indipendente di eventi cardiovascolari dopo aggiustamento per la presenza di placche al baseline ed altri fattori di rischio, mentre l'IMT non lo era (52). La velocità di crescita di nuove placche aterosclerotiche era associata significativamente con la mortalità e il verificarsi di eventi cardiovascolari fatali e non fatali. Pertanto, sia la mortalità che eventi cardiovascolari erano più frequenti nei pazienti con nuove placche (21 morti per 100 pazienti- anno e 35 eventi cardiovascolari per 100 pazienti - anno) rispetto a coloro che non svilupparono placche (10 morti per 100 pazienti- anno e 13 eventi cardiovascolari per 100 pazienti-anno). Gracia et al. condussero uno studio longitudinale, multicentrico, della durata di due anni, allo scopo di valutare i fattori di rischio predittivi di progressione della malattia aterosclerotica in una coorte di 1553 pazienti con vari stadi di IRC, e l'eventuale associazione tra progressione della malattia aterosclerotica e progressione della IRC. I soggetti inclusi nello studio vennero sottoposti ad ecografia vascolare delle arterie carotidi e femorali, dove venne valutata la presenza e il numero di placche e l'IMT. La prevalenza dei aterosclerosi alla valutazione basale era del 69%, e a 24 mesi, vi fu una progressione nel 60% di questi. La progressione della IRC era associata con la progressione dell'aterosclerosi, suggerendo una stretta associazione tra le due patologie. Furono inoltre esaminati i fattori predittivi di progressione; nello stadio IRC-3 gli autori osservarono un'interazione dell'età con livelli di fosforemia e presenza di placche al baseline.

Fumo, diabete, pressione arteriosa sistolica, bassi livelli di 25OH vitamina D e la non assunzione di farmaci chelanti del fosforo erano associati positivamente con la progressione dell'ateromasia. Negli stadi 4 e 5 di IRC vi era una interazione dell'età con ferritina e placche, e della presenza di placche con il fumo. In questi stadi, la pressione arteriosa sistolica era associata con la progressione della malattia ateromasica. Nei pazienti in dialisi vi era una interazione tra livelli di 25OH vitamina D e l'indice di massa corporea (BMI), mentre la progressione dell'ateromasia era associata a diversi altri fattori come l'età, la dislipidemia, l'IMT, la ferritina e l'uricemia (53).

L'ultrasonografia bidimensionale fornisce un'opportunità per valutare qualitativamente o semiquantitativamente la presenza e la severità delle calcificazioni arteriose (Figura 4). Con questo scopo è stato elaborato un semplice score basato sul numero di arterie con calcificazione, per i pazienti con IRC (54). Lo score è basato sulla combinazione di ecografia e radiografia planare per identificare la presenza di calcificazioni arteriose: è calcolato assegnando un fattore di 1 per la presenza di calcificazioni in ciascuno dei seguenti siti: carotide comune, aorta addominale, arterie ileo-femorali e arterie degli arti inferiori. Lo score totale varia da 0 (completa assenza di calcificazioni) a 4 (calcificazioni presenti in ciascuna delle suddette sedi). Blacher et al (54) usarono questo metodo per seguire 110 pazienti emodializzati per 53 ± 21 mesi in uno studio prospettico osservazionale. Gli autori osservarono un graduale aumento del rischio di morte per ogni aumento numerico dello score.

Sono poche le evidenze che suggeriscono che l'IMT e la presenza di placche carotidiche sono associate con il punteggio CAC nei pazienti con IRC. In uno studio trasversale su 47 pazienti in emodialisi, il 70% mostrava CAC (score medio: 1.055 ± 232) e l'80% aveva un aumento dell'IMT (spessore mediano: $0,96 \pm 0,21$ millimetri), o almeno una placca carotidea. Gli autori dimostrarono anche una correlazione tra lo spessore delle placche aterosclerotiche e CAC ($p = 0,001$) (55). In uno studio retrospettivo su 91 pazienti con IRC-5 in lista d'attesa per trapianto di rene, 74 pazienti (81%) avevano placche carotidiche e la loro presenza era associata in maniera significativa con la gravità del CAC all'analisi univariata ($p = 0,008$). L'associazione rimase significativa dopo aggiustamento per età, sesso, razza, eziologia IRC ed età dialitica ($p = 0,025$) (56). Questi risultati suggeriscono che la misurazione di IMT e la rilevazione delle placche carotidiche potrebbe servire come marker surrogato di CAC in IRC (57).

Come altre tecniche di imaging non invasivo, l'ecografia bidimensionale non può essere utilizzata per differenziare calcificazione dell'intima da quella della media; tuttavia, è completamente non invasiva, ampiamente disponibile e il suo costo è moderato.

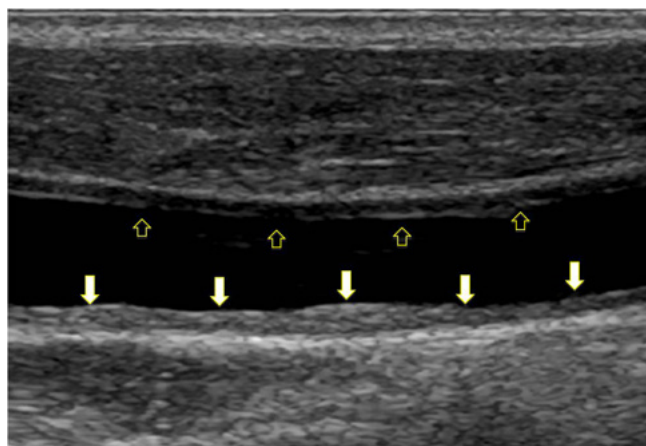


Figura 3.
Immagine ottenuta con ultrasonografia bidimensionale della carotide comune destra.
Le frecce vuote indicano la parete prossimale del vaso;
le frecce piene indicano la parete distale del vaso.
Lo spessore della parete posteriore è ovviamente aumentato.

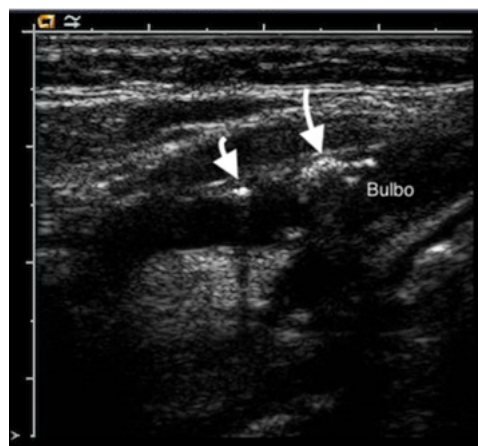


Figura 4.
Immagine ottenuta con ultrasonografia bidimensionale del bulbo della carotide sinistra.
Le frecce indicano aree di calcificazione della parete prossimale che proiettano una zona d'ombra sulla parete distale del vaso.

Ecocardiografia Transtoracica

L'ecocardiografia è una tecnica di imaging non invasiva che si avvale di ultrasuoni per valutare la struttura e funzione cardiaca e valvolare. L'ecocardiogramma permette la quantificazione della massa ventricolare, dei volumi, caratterizzando con eccellente precisione il tipo di ipertrofia ventricolare come eccentrica (dovuta a sovraccarico di volume) o concentrica (secondaria a sovraccarico di pressione). L'ipertrofia ventricolare sinistra è molto diffusa nei pazienti con IRC ed è associata ad una prognosi sfavorevole. Più di 2/3 dei pazienti sottoposti a dialisi con ipertrofia ventricolare sinistra muoiono di insufficienza cardiaca congestizia o morte improvvisa (58). L'incidenza di ipertrofia ventricolare sinistra aumenta con il progressivo declino della funzione renale, con una correlazione lineare inversa tra la massa ventricolare sinistra ed il filtrato glomerulare. L'ecocardiogramma permette inoltre di valutare la cinetica cardiaca, sia globale che segmentaria. La prevalenza di disfunzione sistolica nei pazienti sottoposti a dialisi varia dal 15% al 18% (59). I meccanismi responsabili sono multifattoriali e includono insufficienza coronarica, anemia, iperparatiroidismo, malnutrizione e prolungato sovraccarico emodinamico. La più semplice misura di funzione sistolica del ventricolo sinistro, ottenibile con metodica M-mode, è la frazione di accorciamento. Essa consiste nella variazione percentuale delle dimensioni dell'asse minore del ventricolo sinistro in sistole rispetto alla sua dimensione in diastole. I valori normali della frazione di accorciamento nella popolazione adulta sono compresi tra 25 e 44%. La frazione di eiezione (FE) si calcola utilizzando i volumi, secondo la formula: $FE = (VTD - VTS)/VTD \times 100$ dove VTD rappresenta il volume telediastolico e VTS rappresenta il volume telesistolico del ventricolo sinistro. Viene considerata normale una frazione di eiezione > di 55%. Mentre valori compresi tra 45 ed 55% indicano una lieve disfunzione sistolica, valori tra il 35 e 45% rappresentano una moderata disfunzione sistolica ed valori < 35% indicano severa disfunzione sistolica. La tecnica Doppler (che misura la velocità di movimento del flusso ematico all'interno della camere cardiache) permette di generare informazioni indirette riguardanti la funzionalità diastolica del miocardio. La diastole è costituita da due fasi, una passiva (prevalente) dovuta al rilasciamento isovolumetrico del ventricolo sinistro ed una attiva dovuta alla contrazione atriale, che rappresenta il 15% circa del riempimento ventricolare. Nei pazienti affetti da IRC il pattern di disfunzione diastolica maggiormente rappresentato è quello di anomalo rilasciamento in cui vi è un'inversione tra le due fasi; il contributo maggiore al riempimento ventricolare è in questo caso assicurato dalla contrazione atriale. In un recente studio condotto su 80 pazienti (20 con IRC allo stadio 1-2, 20 allo stadio 3, 20 allo stadio 4 e 20 in dialisi) e 24 soggetti di controllo, gli autori mostrarono che nei pazienti con IRC c'era un'elevata prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra (95.3%) e di disfunzione diastolica (93.2%) (60).

Pochi dati esistono sull'utilizzo dell'ecocardiografia tridimensionale (echo-3D) per quantificare il rimodellamento ventricolare sinistro nei pazienti con IRC. In uno studio di 76 pazienti con differenti gradi di alterazione del filtrato glomerulare sottoposti a echo-3D per la valutazione della massa e del volume ventricolare, emerse che nei pazienti con IRC moderata-severa, all'aumentare della massa diminuiva la contrazione ventricolare sinistra ed il rilasciamento isovolumetrico. Nei soggetti con IRC di grado lieve il rimodellamento concentrico si associava a disfunzione diastolica. In conclusione, la severità della disfunzione renale era positivamente correlata con elevate pressioni di riempimento ventricolare (61). L'ecocardiogramma è indispensabile per valutare la morfologia e funzionalità valvolare. Nei pazienti affetti da IRC frequentemente sono presenti calcificazioni degli apparati valvolari.

In uno studio cross-sectional coinvolgente 135 pazienti con IRC (età media: 52+11 anni) comprendente 58 soggetti in pre-dialisi, 36 in dialisi e 41 trapiantati di rene, la prevalenza combinata di calcificazioni valvolari mitraliche ed aortiche era del 31% nel gruppo in pre-dialisi, del 50% nei dializzati, del 29% nei trapiantati rispetto al 12% del gruppo di controllo ($p=0.001$). La prevalenza delle calcificazioni dell'anulus mitralico nei tre gruppi era rispettivamente del 17%, 31% e 2% ($p=0.001$). All'analisi multivariata i fattori di rischio per il processo di calcificazione valvolare erano l'età anagrafica, l'età dialitica ed i livelli di interluechina 6. La calcificazione dell'anulus mitralico era 5 volte più comune nei pazienti diabetici rispetto a quelli con glicemia normale. Era presente inoltre una stretta correlazione tra calcificazione valvolare ed aumento dello spessore medio-intimale, placche carotidiche calcifiche, malattia coronarica ed arteriosa periferica (62). In uno studio multicentrico nel quale i ricercatori arruolarono 275 pazienti

in terapia emodialitica, il 100% aveva calcificazioni della valvola aortica e mitralica, compreso l'anulus (63). La calcificazione dell'aorta addominale diagnosticata con semplice radiografia dell'addome correlava con la calcificazione valvolare aortica ($p < 0.0001$) e con la calcificazione dell'anulus mitralico ($P = 0.0001$). Negli uomini superiori ai 65 anni di età, erano maggiormente prevalenti le calcificazioni valvolari aortiche di grado moderato/severo rispetto a quelli più giovani di 65 anni e rispetto alle donne (63). È ormai assodato che nei pazienti in emodialisi le calcificazioni valvolari si associano ad un aumentato rischio di morte. In uno studio su 144 adulti in emodialisi, dei quali il 38% e 44% aveva calcificazione della valvola mitrale e aortica rispettivamente, dopo aggiustamento per età, sesso, razza, diabete mellito e anamnesi di malattia aterosclerotica, solo la calcificazione della valvola mitrale fu indipendentemente predittiva di rischio di morte per tutte le cause (hazard ratio 1.73; 95% CI, 1.03-2.91). I pazienti con calcificazione di entrambe le valvole durante il follow-up avevano un rischio di morte due volte maggiore rispetto a quelli senza calcificazioni (HR, 2.16; 95% CI, 1.14-4.08) (64). Per quanto riguarda i pazienti in dialisi peritoneale, in letteratura esistono pochi dati; la prevalenza di calcificazioni varia dal 32% al 47% rispetto al 19-84% dei pazienti in emodialisi (65, 66).

Risonanza Magnetica Cardiaca

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) è sicuramente il metodo non invasivo più accurato per valutare la massa ventricolare sinistra, il volume e la frazione di eiezione, senza l'utilizzo di mezzo di contrasto (67). La RMC permette inoltre di valutare con un alto grado di precisione la gravità di insufficienza o di stenosi valvolare mitrale e aortica (68). Allo stesso modo, l'angio risonanza magnetica (ARM) fornisce immagini di alta qualità dei vasi periferici e dell'aorta ed in molti casi ha sostituito l'angiografia invasiva convenzionale. Il vantaggio rispetto all'angiografia e all'angio-CT è che non richiede mezzo di contrasto a base di iodio e non utilizza radiazioni ionizzanti. Tuttavia, il mezzo paramagnetico a base di gadolinio, utilizzato per l'imaging vascolare e per studiare la presenza di fibrosi miocardica (Figura 5), è stato associato ad una complicanza letale (fibrosi sistemica nefrogenica) nei pazienti con insufficienza renale avanzata ed è pertanto controindicato in questa popolazione. L'applicazione di specifiche sequenze flusso-dipendente (time of flight, TOF) permette di valutare segmenti vascolari brevi (tipicamente le arterie carotidi) senza l'utilizzo di mezzo di contrasto; questo rende l'ARM una tecnica ideale per la valutazione dei pazienti con funzione renale compromessa. In uno studio retrospettivo su 104 pazienti con IRC allo stadio terminale, l'ARM mostro' un buon valore predittivo positivo per la diagnosi di malattia arteriosa ostruttiva periferica con un tasso di complicanze estremamente basso (69). Quindi, se attentamente pianificata, l'ARM può essere utilizzata in pazienti con IRC per valutare la gravità della malattia arteriosa periferica. Infine, è stato dimostrato che la risonanza magnetica è un metodo accurato per la valutare la distensibilità e rigidità aortica nella popolazione generale e nei pazienti in dialisi. Zimmerli et al. hanno riferito che, in assenza di malattia coronarica sintomatica, i pazienti con IRC hanno una compliance aortica significativamente ridotta rispetto ai soggetti normali (70).

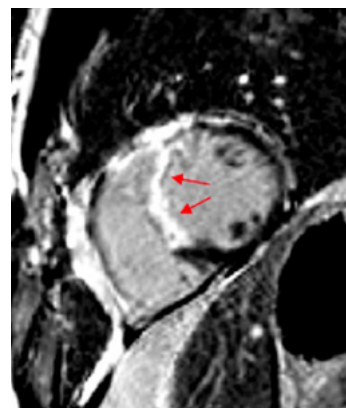


Figura 5. Immagine ottenuta con risonanza magnetica dopo 10 minuti dall'iniezione di gadolinio intravenoso. Le frecce indicano una zona di densa fibrosi miocardica verosimilmente dovuta a previo infarto miocardico.

Scintigrafia Miocardica

Eseguita sia mediante tomografia ad emissione di positroni (PET) o mediante tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT), la scintigrafia miocardica (SM) rappresenta lo standard di riferimento per la valutazione non invasiva della circolazione coronarica. I traccianti radioattivi vengono iniettati per via endovenosa ed estratti dal miocardio proporzionalmente alla portata del flusso coronarico. Questa metodica fornisce informazioni sulla perfusione (Figura 6) e sulla funzione miocardica globale e segmentaria. La PET inoltre permette di ottenere una precisa valutazione della riserva coronarica, un indice della capacità vasodilatatoria delle arterie coronarie. Sebbene la SM sia stata usata tradizionalmente per identificare le anomalie di perfusione dovute a ostruzioni coronariche, è ormai evidente come anomalie di perfusione si possano verificare in assenza di stenosi critiche. In questi casi le anomalie sono considerate secondarie a disfunzione endoteliale o microcircolatoria (71).

Numerosi studi hanno dimostrato l'utilità diagnostica e prognostica della SM nei vari stadi di IRC, compreso i pazienti dializzati incidenti e prevalenti (72,73). Secondo Venkataraman et al. i pazienti in dialisi, a parità di difetto di perfusione di qualsiasi entità, soffrono una prognosi peggiore dei pazienti con funzione renale normale; inoltre la SM si presta meglio rispetto alla coronarografia, per la stratificazione del rischio cardiovascolare (74). E' stato inoltre dimostrato che i pazienti affetti da IRC con difetti di perfusione alla SPECT ma in assenza di coronaropatia ostruttiva alla coronarografia invasiva, presentano un rischio cardiovascolare più alto rispetto ai pazienti con normale funzione renale e malattia coronarica non ostruttiva (75). Questo suggerisce che, anche in assenza di stenosi coronarica, i pazienti affetti da IRC possono essere a più alto rischio cardiovascolare dovuto a maggiore disfunzione endoteliale e aumentata rigidità arteriosa rispetto ai pazienti senza IRC.

Patel et al. esaminarono retrospettivamente gli eventi cardiovascolari di 174 pazienti con IRC sottoposti a SPECT per la stratificazione del rischio cardiovascolare prima del trapianto renale. I pazienti con SPECT normale ebbero un tasso di eventi cardiaci significativamente più basso rispetto a quelli con esami anormali ($p=0.006$). La sopravvivenza in assenza di eventi cardiaci dopo 42 mesi di follow-up era 97% e 85% per i pazienti con SPECT normale e anormale rispettivamente (76). Furuhashi et al. valutarono retrospettivamente il valore prognostico della SPECT in 108 pazienti con IRC non in dialisi e senza precedenti di malattia coronarica. Anche in presenza di risultati normali alla SM i pazienti non dimostrarono una buona prognosi cardiovascolare. Inoltre bassi valori di filtrato glomerulare e risultati di SM anche lievemente anormali erano fattori predittivi di eventi cardiovascolari (77). In uno studio retrospettivo di 168 pazienti emodializzati Shah et al. evidenziarono che la riserva di flusso coronarico, valutata mediante PET, permette un'accurata stratificazione del rischio cardiovascolare (78). Durante il follow-up (mediana di 3 anni) vi furono 36 decessi, 21 dei quali per cause cardiovascolari. La riserva coronarica globale era associata indipendentemente alla mortalità per tutte le cause (HR, 0.01 per 0.5-unità di incremento; intervallo di confidenza 95%, $<0.01 - 0.14$; $P<0.001$) e alla mortalità per cause cardiovascolari (HR, 0.01 per 0.5 unità di incremento; intervallo di confidenza 95% , $<0.01 - 0.15$; $P=0.002$).

Da notare, comunque, come rari studi abbiano suggerito che la SM non offre alcun vantaggio rispetto alla valutazione clinica e/o all'angiografia invasiva nella valutazione del rischio cardiaco nei pazienti con IRC. De Lima et al riportarono che non vi è nessun beneficio aggiuntivo della SM rispetto all'angiografia invasiva diretta nel predire il rischio cardiovascolare in 126 candidati al trapianto renale (79). Allo stesso modo, Patel et al. non dimostrarono alcun beneficio dallo screening per ischemia miocardica allo scopo di eseguire una procedura di rivascolarizzazione in 300 pazienti sottoposti a SM prima del trapianto renale (80). Sarebbe quindi che ci sia ancora un dibattito aperto sull'indicazione più appropriata per la SM in presenza di IRC avanzata. Ad oggi, gli unici pazienti con indicazione approvata per la SM sono quelli con IRC avanzata con evidenza clinica ed elettrocardiografica di CAD e pazienti con precedente rivascolarizzazione incompleta (Workgroup 2005) (81).

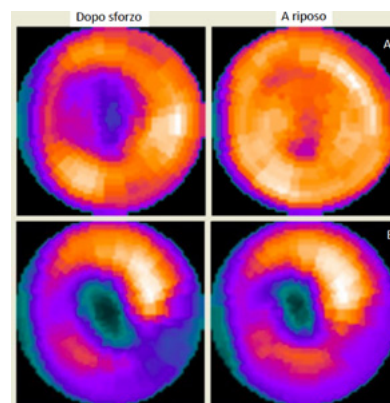


Figura 6. Immagini ottenute con scintigrafia miocardica (tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo). Il paziente nell'insero [A] dimostra una zona di ischemia all'apice e nel setto del ventricolo sinistro dopo prova da sforzo.

L'ischemia è completamente reversibile a riposo.

Il paziente nell'insero [B] dimostra un'estesa zona di ischemia all'apice, setto, parete inferiore e inferolaterale del ventricolo sinistro dopo prova da sforzo.

L'ischemia non è reversibile a riposo e l'immagine è quindi suggestiva di pregresso infarto miocardico.

TECNICHE INVASIVE

Angiografia Coronarica

L'angiografia invasiva coronarica (AIC) rimane il gold-standard per la valutazione della malattia ostruttiva nella popolazione generale e nei pazienti con IRC. I pazienti con IRC tendono ad avere una malattia coronarica ostruttiva più grave e più estesa rispetto ai pazienti con funzione renale normale (82). Chonchol et al riportarono una crescente prevalenza di CAD nei soggetti con livelli decrescenti di funzione renale (51% nei pazienti con eGFR \geq 90 ml / min / 1,73 m² e il 84% con eGFR <30 ml / min / 1,73 m²; p = 0,0046). L'associazione tra IRC e probabilità di CAD ostruttiva rimase anche dopo aggiustamento per fattori demografici e comorbidità (83).

La presenza di CAD ostruttiva ha un significativo impatto prognostico nei pazienti con IRC. Gowdak et al. riportarono coronaropatia ostruttiva in 136 di 301 pazienti in emodialisi in attesa di trapianto di rene. I migliori predittori di CAD ostruttiva erano il diabete mellito, la malattia arteriosa periferica ed un pregresso infarto miocardico. Dopo 32 mesi di follow-up, l'incidenza di eventi coronarici avversi fu del 45% nei pazienti con CAD e del 18% in quelli senza CAD (p <0,0001). Poiché la CAD ostruttiva era rilevabile in meno del 50% dei pazienti, e praticamente in nessuno di quelli senza uno dei tre predittori sopra elencati, l'angiografia invasiva non può essere raccomandata in primis per diagnosticare la coronaropatia nei pazienti con IRC (84).

In un'altra indagine, 167 pazienti con IRC al quinto stadio vennero sottoposti ad un esame clinico ed a scintigrafia miocardica; l'angiografia invasiva fu eseguita in un gruppo selezionato di pazienti (85). L'assenza di sintomi anginosi e di ischemia si associarono con un'ottima prognosi, mentre la presenza di ischemia, ed in particolare la combinazione di ischemia e CAD ostruttiva, si associò ad un'alta incidenza di eventi avversi. Enkiri et al suggerirono che la presenza di CAD all'angiografia invasiva è un migliore predittore di prognosi nei pazienti con stadi avanzati di IRC dei test non invasivi (86). In un piccolo studio di 57 pazienti in lista per il trapianto di rene, la sopravvivenza libera da eventi dopo 3 anni di follow-up fu del 50% e del 73% per i pazienti con e senza CAD all'angiografia invasiva, mentre l'imaging non invasivo non riuscì a prevedere in modo efficace gli eventi. Una limitazione importante dell'angiografia invasiva nei pazienti con IRC, come tutte le altre modalità che richiedono l'iniezione di mezzi di contrasto iodati, è il rischio di provocare un ulteriore deterioramento della funzione renale; questa potenziale complicazione richiede un'attenta gestione del paziente sia prima che dopo l'indagine (87).

Ecografia Intravascolare

L'ecografia intravascolare (intravascular ultrasound: IVUS) è una modalità invasiva che fornisce immagini ad alta risoluzione in sezione trasversale delle arterie coronarie. I cateteri IVUS emettono onde ultrasoniche ad elevata frequenza ed il riflesso di tali onde è utilizzato per ricostruire immagini ad alta risoluzione della parete del vaso. Mentre l'angiografia invasiva convenzionale visualizza solo una silhouette del lume opacizzato, l'IVUS permette di valutare le immagini sia del lume che della parete del vaso e permette di caratterizzare la composizione della placca (88). In effetti, è abbastanza facile distinguere una placca ricca di lipidi ipo-riflettente da una calcifica iper-riflettente. Tuttavia, quando è presente una calcificazione intimale, questa può creare un'ombra che oscura la presenza di ulteriore placca che si cela dietro quella zona calcifica e di calcificazione nella tonaca media. Anche se IVUS fornisce precise informazioni quantitative e qualitative, non è abitualmente utilizzato durante procedure di angiografia o angioplastica coronarica a causa del suo rapporto rischio-beneficio (costo, durata della procedura, rischio di complicazioni). Tuttavia, ci sono situazioni in cui l'IVUS è estremamente utile sia per la diagnosi che per la gestione della coronaropatia, come ad esempio la valutazione della corretta applicazione di uno stent intracoronarico (89), e la visualizzazione dell'estensione della calcificazione di una placca aterosclerotica al fine di pianificare l'intervento più appropriato (90). Infatti durante una procedura di angioplastica in presenza di estesa calcificazione intimale, sono frequenti le dissezioni coronariche (91). L'impatto della funzione renale sulla composizione della placca coronarica è stata valutata con l'IVUS. Gruber et al riportarono che i pazienti in dialisi presentano un rimodellamento delle arterie coronarie più positivo (verso l'esterno) con archi di calcio (gradi lungo la circonferenza del lume vasale coperti da calcio) maggiori rispetto ai pazienti con IRC lieve o moderata (92). Recentemente, Kono et al riportarono le caratteristiche delle placche coronariche in 78 pazienti con progressivo peggioramento del filtrato glomerulare (93). I ricercatori riportarono una diminuzione del contenuto di lipidi ed un incremento del contenuto di calcio nella IRC avanzata. La composizione della placca coronarica variava da fragile (nucleo ricco di materiale necrotico) a calcifica vieppiu' che la funzione renale diminuiva.

Tomografia a Coerenza Ottica (OCT)

La tomografia a coerenza ottica (OCT) è una tecnica di imaging che utilizza fotoni e fili in fibra ottica per caratterizzare la composizione del tessuto su scala microscopica (94). Il filo a fibre ottiche emette luce a lunghezze d'onda nello spettro vicino all'infrarosso da 1.250 a 1.350 nm verso la parete del vaso e l'immagine si ottiene registrando la riflessione della luce dalla parete del vaso (95,96). Questo metodo fornisce immagini ad altissima risoluzione (circa dieci volte superiore all'IVUS) e informazioni strutturali più dettagliate della parete arteriosa rispetto ad altre modalità (94). Nonostante la sua alta risoluzione, l'OCT è limitato dalla sua penetrazione nei tessuti a soli 1-3 mm (97). La principale applicazione clinica dell'OCT nella popolazione generale è la valutazione dello spessore della membrana fibrosa che copre una placca aterosclerotica, l'identificazione di trombi intravascolari, nonché per guidare l'applicazione di stent. Diversi studi hanno confrontato l'OCT e l'istologia coronarica ex-vivo nella popolazione generale. La sensibilità e la specificità dell'OCT nel rilevare i fibroateromi (più prone alla rottura ed a causare una trombosi intravascolare acuta) sono del 92% e il 75% rispettivamente (98). L'OCT è stato utilizzato anche per valutare l'effetto degli interventi medici, come ad esempio la terapia con statine, sulla placca aterosclerotica e sulla sua composizione. In uno studio recente Sugiyama et al (99) utilizzarono l'OCT per valutare l'impatto dell'IRS sui componenti della placca coronarica in pazienti sottoposti a stent intracoronarico. I malati vennero classificati in tre gruppi in base alla stima della velocità di filtrazione glomerulare: gruppo senza insufficienza renale (non-IRC) (eGFR \geq 60, n = 142), gruppo con insufficienza renale da moderata a severa ($15 \leq$ eGFR <60, n = 126), e gruppo con insufficienza renale allo stadio terminale (eGFR <15 e / o emodialisi, n = 28). La morfologia della placca in prossimità delle zone con la stenosi più severa venne analizzata con OCT. Il gruppo con IRC dimostrò un arco lipidico più ampio [207,5 (88,3-264,5)

al paragone di 159,3 (73.3-227.7) gradi, $P = 0.037$] e una lunghezza di placca lipidica maggiore rispetto al gruppo con funzione renale normale. Il gruppo con IRC terminale aveva un cappuccio fibroso più sottile [120 (70-258) al paragone di 170 (100-270) micron, $P = 0,044$], una maggiore prevalenza di rottura di placca (28,6 vs 12,3%, $p = 0,038$), ed un arco di calcificazione più ampio [124,8 (0-194,3) vs. 0.0 (0.0-125.4) gradi, $P = 0,025$] rispetto al gruppo composto di malati con IRC e quelli senza insufficienza renale.

Angioscopia

Questa tecnica utilizza un angioscopio (cioè un endoscopio intravascolare) che fornisce la visualizzazione diretta del lume del vaso ed informazioni dettagliate sulle caratteristiche della superficie intimale delle arterie, come il colore della superficie della placca, la presenza di trombi e l'integrità della placca (100). L'angioscopia è stata anche utilizzata per valutare l'effetto di farmaci ipolipemizzanti sulla malattia aterosclerotica (101).

In uno studio recente (102) 89 pazienti affetti da IRC e coronaropatia vennero sottoposti ad angioscopia e seguiti per un periodo di 8 anni dopo la procedura. La prevalenza di placche complesse e instabili saliva con la progressione della IRC. Inoltre, indipendentemente dal livello di rischio stimato sulla base di fattori tradizionali, la presenza o assenza di placche vulnerabili (ricche di lipidi, dalla morfologia complessa etc.) era strettamente associata allo sviluppo di eventi coronarici acuti futuri. L'angioscopia è stata anche utilizzata nei pazienti con IRC per valutare le arterie renali prima di un trapianto renale al fine di ridurre l'incidenza di complicanze. L'Hermite et al (103) riportarono una riduzione dell'incidenza di stenosi dell'arteria renale post-trapianto in 60 pazienti nei quali eseguirono l'angioscopia routinariamente. Infine, l'angioscopia viene saltuariamente utilizzata nei pazienti con IRC per aiutare l'esecuzione di fistole arteriovenose negli individui con un difficile accesso vascolare (104).

CONCLUSIONI

Come descritto in questa rassegna esistono numerose tecniche per immagini sia invasive che non invasive con un differente valore diagnostico e prognostico. Ognuna di queste tecniche ha caratteristiche che le rendono vantaggiose o svantaggiose per l'applicazione allo studio delle malattie cardiovascolari dei malati con IRC. In generale e' necessaria una buona dose di addestramento non solo per acquisire e interpretare le immagini, ma anche per una loro appropriata utilizzazione. In modo particolare, le tecniche che utilizzano radiazioni ionizzanti devono essere utilizzate in modo razionale per ridurre l'esposizione inutile all'effetto delle radiazioni. D'altra parte la diagnostica per immagini e' divenuta essenziale per pianificare interventi e seguire l'evoluzione di malattie cardiovascolari nei malati con IRC che notoriamente hanno un rischio cardiovascolare molto elevato. E' auspicabile che il continuo perfezionamento di queste tecniche porti ad un miglioramento della prognosi cardiovascolare nei malati che soffrono di IRC.

BIBLIOGRAFIA

1. Stanford W, Thompson W, Bums TL et al. Coronary Artery Calcium Quantification at Multi-Detector Row Helical CT versus Electron-Beam CT. *Radiology* 2004; 230:397-402.
2. Owen DRJ, Lindsay AC, Choudury RP et al. Imaging of Atherosclerosis. *Annu Rev Med* 2011; 62: 25-40.
3. Agatston A, Janowitz W, Hildner FJ et al. Quantification of Coronary Artery Calcium Using Ultrafast Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-32.
4. Callister T, Cooil B, Raya SP et al. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an Electron-Beam CT Volumetric Method. *Radiology* 1998 ; 208: 807-14.
5. Rumberger JA and Kaufman L. A Rosetta stone for coronary calcium risk stratification: Agatston, volume, and mass scores in 11,490 individuals. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 743-48.
6. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: A scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2006 ; 114: 1761-91.
7. Budoff MJ, Shaw L, Liu ST et al. Long-Term prognosis associated with coronary calcification. *J Am Coll Cardiol* 2007;49 :1860-70.
8. Shareghi S, Ahmadi N, Young E et al. Prognostic significance of zero coronary calcium scores on cardiac computed tomography. *Journal of Cardiovasc Comp Tomogr* 2007 ; 1: 155-59.
9. Braun J, Oldendorf M, Moshage W et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *J Am Kidney Dis* 1996;27: 394-401.
10. Kramer, H, Toto R, Peshock R et al. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: The Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16 : 507-13.
11. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP et al. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 :1024-30.
12. 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.
13. Sigrist M, Bungay P, Taal MW et al. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 2: 707-14.
14. Oh J, Wunsch R, Turzer M et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002 ; 106 :100-05.
15. Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M et al. Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 54-58.
16. Block GA, Raggi P, Bellasi A et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71: 438-41.
17. Shantouf R, Budoff M, Ahmadi N et al. Total and individual coronary artery calcium scores as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010; 31: 419-25.
18. Tamashiro M, Iseki K, Sunagawa O et al. Significant association between the progression of coronary artery calcification and dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38: 64-69.
19. Giachelli CM. Vascular Calcification Mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 2959-64.
20. Stompór TP, Pasowicz M, Sulowicz W et al. Trends and dynamics of changes in calcification score over the 1-year observation period in patients on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 517-28.
21. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013; 382:1268-77.
22. Wang C, Liu X, Zhou Y et al. New Conclusions Regarding Comparison of Sevelamer and Calcium-Based Phosphate Binders in Coronary-Artery Calcification for Dialysis Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2015;10:e0133938.
23. Block GA, Spiegel A, Ehrlich J et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005 ;68: 1815-24.

24. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D, on behalf of the INDEPENDENT Study Investigators. Mortality in Kidney Disease Patients Treated with Phosphate Binders: A Randomized Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:487-93.
25. 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. *Am J Kidney Dis* 2013 ;62: 771-78.
26. 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* 206 ;70: 1623-28
27. 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. *Am J Kidney Dis* 2007;49: 417-25.
28. Raggi P, Bellasi A, Gamboa C, et al. All-cause mortality in hemodialysis patients with heart valve calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6: 1990–1995.
29. 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. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6: 153–59.
30. Achenbach, S. e Raggi P. Imaging of coronary atherosclerosis by computed tomography. *European Heart Journal* 2010 ;31: 1442-48.
31. Chow BJ, Wells GA, Chen L et al. Prognostic value of 64-slice cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2010 ;55: 1017-28.
32. Hoffmann U, Moselewski F, Cury RC et al. Predictive value of 16-slice multidetector spiral computed tomography to detect significant obstructive coronary artery disease in patients at high risk for coronary artery disease: patient- versus segment-based analysis. *Circulation* 2004 ; 110: 2638-43.
33. Cho I, Min HS, Chun EJ et al. Coronary atherosclerosis detected by coronary CT angiography in asymptomatic subjects with early chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2010; 208: 406-11.
34. Mao J, Karthikeyan V, Poopat C et al. Coronary computed tomography angiography in dialysis patients undergoing pre-renal transplantation cardiac risk stratification. *Cardiol J* 2010 ;17 : 349-361.
35. Yiu KH, de Graaf FR, van Velzen JE et al. Different value of coronary calcium score to kidney disease. *Neth Heart J* 2013 ; 21:347-53
36. Yiu KH, de Graaf FR, Schuijff JD et al. Prognostic value of renal dysfunction for the prediction of outcome versus results of computed tomographic coronary angiography. *Am J Cardiol* 2011 ; 108: 968-72.
37. Winther S, Svensson M, Jorgensen HS, et al. Diagnostic performance of coronary CT angiography and myocardial perfusion imaging in kidney transplantation candidates. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015 ;8: 553-62.
38. Mathew, A., M. Eliasziw, Devereaux PJ et al. Carotid endarterectomy benefits patients with CKD and symptomatic high-grade stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21: 145-52.
39. Tarakji A, McConaughy A, Nicholas GC. The risk of carotid endarterectomy in patients with chronic renal insufficiency. *Curr Surg* 2006; 63: 326-29.
40. Debing E, P. Van den Brande. Chronic renal insufficiency and risk of early mortality in patients undergoing carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2006 ; 20: 609-13.
41. Hosokawa K, Kuriyama S, Astumi I et al. Incidence of peripheral arteriosclerotic complications of the lower extremities in diabetic patients with chronic renal failure. *Ther Apher Dial* 2005 ;9: 161-66.
42. Gao J, Rubin J, Xiang DY et al. Doppler parameters in renal transplant dysfunction: correlations with histopathologic changes. *J Ultrasound Med* 2011;30: 169-75.
43. Tanaka M, Abe Y, Furukado S et al. Chronic Kidney Disease and Carotid Atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012 ; 21 :47-51.
44. Wu Y, Hou J, Li J, Luo Y et al. Correlation between Carotid Intima-Media Thickness and Early-Stage Chronic Kidney Disease: Results from Asymptomatic Polyvascular Abnormalities in Community Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25:259-65
45. Kawamoto R, Ohtsuka N, Kusunoki T et al. An association between the estimated glomerular filtration rate and carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2008; 47: 391-98.
46. Zhang L, Zhao F, Yang Y et al. Association between carotid artery intima-media thickness and early-stage CKD in a chinese population. *Am J Kidney Dis* 2007;49 :786-92.
47. Hinderliter A, Padilla RL, Gillespie BW et al. Association of carotid intima-media thickness with cardiovascular risk factors and patient outcomes in advanced chronic kidney disease: the RRI-CKD study. *Clin Nephrol* 2015 ;84:10-20

48. Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G et al. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001 ;12: 2458–64.
49. Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K et al. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003 ;41: S76-S79.
50. Szeto CC, Chow KM, Woo KS et al. Carotid intima media thickness predicts cardiovascular diseases in chinese predialysis patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007 ;18: 1966-72.
51. Schwaiger, J., C. Lamina, et al. (2006). Carotid plaques and their predictive value for cardiovascular disease and all-cause mortality in hemodialysis patients considering renal transplantation: a decade follow-up. *Am J Kidney Dis* 47: 888-97.
52. Benedetto FA, Tripepi G, Mallamaci F et al. Rate of atherosclerotic plaque formation predicts cardiovascular events in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 757-63.
53. Gracia M, Betriu À, Martínez-Alonso M et al. Predictors of Subclinical Atheromatosis Progression over 2 Years in Patients with Different Stages of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(2):287-96
54. Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38 : 938-42.
55. Kurnatowska, I., P. Grzelak, et al. (2010). Tight relations between coronary calcification and atherosclerotic lesions in the carotid artery in chronic dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 15(2): 184-189.
56. D'Marco L, Karohl C, Raggi P. Carotid plaques predict presence and severity of coronary artery calcium in chronic kidney disease [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2011;22: 158-59.
57. Yildiz A, Tepe S, Oflaz H et al. Carotid atherosclerosis is a predictor of coronary calcification in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ;19: 85-91.
58. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. (2008). Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial*; 21: 300-07.
59. Parfrey Ps, Foley RN, Harnett JD et al. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1277-85.
60. Gluba-Brzozka A, Kasiczak MM, Franczyk B, et al. Markers of increased atherosclerotic risk in patients with chronic kidney disease: a preliminary study. *Lipids Health Dis* 2016; 15:22.
61. Hung MJ, Yang NI, Wu IW et al. Three-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular remodeling in predialysis chronic kidney disease patients. *J Nephrol* 2012; 25: 96-106.
62. Leskinen Y, Paana T, Saha H, et al. Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis in chronic kidney disease. *J Heart Valve Dis* 2009; 18: 429-38.
63. Kraus MA, Kalra PA, Hunter J et al The prevalence of vascular calcification in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: a cross-sectional observational study. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6: 84-96.
64. Raggi P, Bellasi A, Gamboa C et al. All-cause mortality in hemodialysis patients with heart valve calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1990–95.
65. Wang AYM, Woo J, Wang M et al. Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1927-36.
66. 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 Intern* 2006; 70: 1623-28.
67. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:674-84.
68. Stewart G, Foster J, Cowan M et al. Echocardiography overestimates left ventricular mass in hemodialysis patients relative to magnetic resonance imaging. *Kidney Int* 1999 ; 56: 2248- 53.
69. Perriss, R., H. Løkkegaard, Løgager V et al. Preliminary experience with contrast-enhanced MR angiography in patients with end-stage renal failure. *Acad Radiol* 2005 ; 12 :652-57.
70. Zimmerli LU, Mark PB, Steedman T et al. Vascular function in patients with end-stage renal disease and/or coronary artery disease: A cardiac magnetic resonance imaging study. *Kidney Int* 2007; 71 : 68-73.
71. Karohl C, Raggi P. Cardiovascular imaging in patients with chronic kidney disease. *Blood Purif* 2011; 31: 130-37.
72. Hatta T, Nishimura S, Nishimura T et al. Prognostic risk stratification of myocardial ischaemia evaluated by gated myocardial perfusion SPECT in patients with chronic kidney disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009 ;36 : 1835-41.

73. Momose M, Babazono M, Kondo C et al. Prognostic significance of stress myocardial ECG-gated perfusion imaging in asymptomatic patients with diabetic chronic kidney disease on initiation of haemodialysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009 ;36: 1315-21.
74. Venkataraman R, Hage F, Dorfman T et al. Role of myocardial perfusion imaging in patients with end-stage renal disease undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2008 ;102: 1451-56.
75. Alqaisi F, Albadarin F, Jaffery Z et al. Prognostic predictors and outcomes in patients with abnormal myocardial perfusion imaging and angiographically insignificant coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2008 ;15 : 754-61.
76. Patel A, Abo-Auda W, Davis JM et al. Prognostic value of myocardial perfusion imaging in predicting outcome after renal transplantation. *Am J Cardiol* 2003 ;92: 146-51.
77. Furuhashi T, Moroi M, Joki N et al. Prediction of cardiovascular events in pre-dialysis chronic kidney disease patients with normal SPECT myocardial perfusion imaging. *J Cardiol* 2014; 63:154-58.
78. Shah NR, Charytan DM, Murthy VL et al. Prognostic Value of Coronary Flow Reserve in Patients with Dialysis-Dependent ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1823-29.
79. De Lima J, Sabbaga E, Vieira ML et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension* 2003 ; 42: 263-68.
80. Patel R, Mark P, Johnston N et al. Prognostic value of cardiovascular screening in potential renal transplant recipients: a single-center prospective observational study. *Am J Transplant* 2008 ; 8: 1673-83.
81. "Cardiovascular Disease in CKD - The National Kidney Foundation" disponibile su: https://www.kidney.org/professionals/guidelines/guidelines_commentaries/cardiovascular-disease-ckd (accesso il 7 settembre 2016)
82. Liu H, Yan L, Ma GS et al. Association of chronic kidney disease and coronary artery disease in 1,010 consecutive patients undergoing coronary angiography. *J Nephrol* 2012; 25 :219-24.
83. Chonchol M, Whittle J, Desbien A et al. Chronic kidney disease is associated with angiographic coronary artery disease. *Am J Nephrol* 2008;28: 354-60.
84. Gowdak LH, de Paula FL, César LA et al. Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. *Coron Artery Dis* 2007 ; 18: 553-58.
85. De Lima JJ, Gowdak LH, De Paula FJ et al. Influence of coronary artery disease assessment and treatment in the incidence of cardiac events in renal transplant recipients. *Clinical Transplantation* 2010;24: 474-80.
86. Enkiri SA, Taylor AM, Keeley EC et al. Coronary angiography is a better predictor of mortality than noninvasive testing in patients evaluated for renal transplantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:795-801.
87. Kelly A, Dwamena B, Cronin P et al. Meta-analysis: Effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008 ; 148: 284-94.
88. Bourantas CV, Garg S, Naka KK et al. Focus on the research utility of intravascular ultrasound - comparison with other invasive modalities. *Cardiovasc Ultrasound* 2011;9: 2.
89. Bourantas CV, Naka KK, Garg S et al. Clinical indications for intravascular ultrasound imaging. *Echocardiography* 2010 ; 27 :1282-90.
90. Maehara A and Fitzgerald P. Coronary calcification: assessment by intravascular ultrasound imaging. *Z Kardiol* 2000;89 : S112-16.
91. Fitzgerald P, Ports T, Yock PG et al. Contribution of localized calcium deposits to dissection after angioplasty. An observational study using intravascular ultrasound. *Circulation* 1992;86: 64-70.
92. Gruberg L, Rai P, Mintz GS et al. Impact of renal function on coronary plaque morphology and morphometry in patients with chronic renal insufficiency as determined by intravascular ultrasound volumetric analysis. *Am J Cardiol* 2005;96: 892-96.
93. Kono K, Fujii H, Nakai K et al. Composition and plaque patterns of coronary culprit lesions and clinical characteristics of patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012 ;82 : 344-51.
94. Takashi K and Takashi A. Recent advances in intracoronary imaging techniques: focus in optical coherence tomography. *Expert Rev Med Devices* 2008 ;5: 691-97.
95. Bezerra HG, Costa MA, Guagliumi G et al. Intracoronary Optical Coherence Tomography: A Comprehensive Review. *JACC Cardiovasc Interv* 2009 ;2: 1035-46.
96. Eshtehardi P, Luke J, McDaniel MC et al. Intravascular imaging tools in the cardiac catheterization laboratory: comprehensive assessment of anatomy and physiology. *J Cardiovasc Transl Res* 2011; 4: 393-403.

97. Regar E, van Soest G, Bruining N et al. Optical coherence tomography in patients with acute coronary syndrome. *EuroIntervention* 2010 ;6 : G154-60.
98. Yabushita, H. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002 ;106 : 1640-45.
99. Sugiyama T, Kimura S, Ohtani H et al. Impact of chronic kidney disease stages on atherosclerotic plaque components on optical coherence tomography in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Interv Ther*; 2016 [Epub ahead of print].
100. Ishibashi F, Aziz K, Abela GS et al. Update on coronary angioscopy: review of a 20-year experience and potential application for detection of vulnerable plaque. *J Interven Cardiol* 2006 ;19: 17-25.
101. Ohsawa H, Uchida Y, Fujimori Y et al. Angioscopic evaluation of stabilizing effects of an antilipemic agent, bezafibrate, on coronary plaques in patients with coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002 ;43: 319-331.
102. Kurihara O, Okamatsu K, Mizuno K et al. Coronary atherosclerosis and risk of acute coronary syndromes in chronic kidney disease using angioscopy and the kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) classification. *Atherosclerosis* 2015; 243: 567-72.
103. L'Hermite J, Hubert J, Trackoen G et al. Value of arterioscopy in the prevention of renal artery stenosis after transplantation. *Ann Urol* 1990 ; 24 : 415-16.
104. Roberts J, Sideman M, Jennings WC et al. The difficult hemodialysis access extremity: proximal radial arteriovenous fistulas and the role of angioscopy and valvulotomes. *Am J Surg* 2005 ;190: 877-82.

CORRISPONDENZA A:

Professor Paolo Raggi

Mazankowski Alberta Heart Institute, University of Alberta

8440-112 Street, Suite 4A7.050, Edmonton, AB, T6G2B7

Tel 780 407-4575 - Fax 780 407-7834

Email raggi@ualberta.ca