



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Article original

# Facteurs de risque de progression des calcifications des artères coronaires après 5 ans d'évolution en dialyse

## Risk factors for progression of coronary artery calcification over 5 years in hemodialysis patients

A. Alayoud<sup>a,\*,f</sup>, M. El Amrani<sup>b</sup>, M. Belarbi<sup>a</sup>, A. El Kharras<sup>c,f</sup>, M. Chtioui<sup>d,f</sup>, K. Elfilali<sup>e,f</sup>

<sup>a</sup> Service de néphrologie, dialyse, premier centre médico-chirurgical, Agadir, Maroc

<sup>b</sup> Service de néphrologie, dialyse et transplantation rénale, hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat, Maroc

<sup>c</sup> Service de cardiologie, premier centre médico-chirurgical, Agadir, Maroc

<sup>d</sup> Service de radiologie, premier centre médico-chirurgical, Agadir, Maroc

<sup>e</sup> Service de réanimation anesthésiant, premier centre médico-chirurgical, Agadir, Maroc

<sup>f</sup> Faculté de médecine et pharmacie Ibn Zohr, Agadir, Maroc



### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 28 janvier 2019

Accepté le 5 janvier 2020

Disponible sur Internet le 29 février 2020

Mots clés :

Calcifications coronaires

Progression

Hémodialyse

Facteurs de risque

Score AGASTON

### RÉSUMÉ

**Introduction.** – Bien que la progression des calcifications des artères coronaires (CAC) ait été établie comme facteur de mortalité, très peu de travaux l'ont étudié en dialyse. Ainsi l'objectif de notre travail est donc de décrire et évaluer la progression des CAC en dialyse et ses facteurs de risque.

**Patients et méthodes.** – Il s'agit d'une étude de cohorte ambispective de dépistage ayant inclus 28 patients en hémodialyse chronique qui ont bénéficié d'un dépistage de calcification au niveau des artères coronaires par la mesure du score d'Agaston par le cardioscanner 64 barrettes ultra-rapide à l'inclusion et après 5 ans d'évolution en dialyse. Les patients sont classés en progressors et non progressors selon la variation du score calcique entre les 2 mesures.

**Résultat.** – Après 63 mois, tous les patients sans calcifications coronaires à l'inclusion n'ont pas développé ces calcifications. La progression des CAC était lente et n'a concerné que 6 patients (21,4 %). Elle est significativement associée à plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire à savoir l'âge ( $p=0,03$ ), le diabète ( $p=0,05$ ), le sexe masculin ( $p=0,02$ ), l'hypercholestérolémie ( $p=0,05$ ), l'anémie ( $p=0,017$ ), l'hyperphosphatémie ( $p=0,012$ ), la micro inflammation ( $p=0,05$ ) et la présence initiale des calcifications ( $p<0,001$ ). Cependant la calcémie, le taux de parathormone, l'ancienneté en dialyse, le tabac, l'hypertension artérielle et la dose de dialyse ne semblaient pas influencer la progression des CAC dans notre série.

**Conclusion.** – Notre étude suggère que la progression des CAC en dialyse est un phénomène complexe, associé à plusieurs facteurs de risque, et qui n'est pas inéluctable en dialyse, témoignant de l'importance d'une prise en charge préventive adéquate qui doit commencer dès les premiers stades de la maladie rénale chronique.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### ABSTRACT

**Background.** – Although progression of coronary artery calcification (CAC) has been established as an important marker for cardiovascular morbidity, very few studies have studied it in end-stage renal disease patients. Thus we examined and evaluate risk factors of calcification changes in dialysis patients.

**Method.** – Among 28 hemodialysis (HD) patients, CAC was measured in Agatston units at baseline and after five years using the 64 multi-slice ultra-fast CT. The HD patients were classified as progressors or non progressors according to the change in the CAC score across these 2 measurements.

Keywords:

Coronary calcification

Progression

Hemodialysis

Risk factors

AGASTON Score

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [a.alayoud@yahoo.fr](mailto:a.alayoud@yahoo.fr) (A. Alayoud).

**Results.** – Over an average 63 months follow-up, participants without CAC at baseline had no incident CAC. The progression of CAC was slow and was found only in 6 patients (21.4%). It was significantly associated with several cardiovascular risk factors, namely, older age ( $P=0.03$ ), diabetes ( $P=0.05$ ), male sex ( $P=0.02$ ), hypercholesterolemia ( $P=0.05$ ), anemia ( $P=0.017$ ), inflammation ( $P=0.05$ ), and hyperphosphataemia ( $P=0.012$ ). However, calcemia, parathormone levels, dialysis duration, tobacco, high blood pressure and dialysis dose did not seem to influence the progression of CAC in our series. A strong association was found between basal calcification scores and Delta increment at 5 years.

**Conclusions.** – Our study suggests that CAC progression in dialysis is a complex phenomenon, associated with several risk factors with special regard to elevated basal scores. This progression can be avoided or slowed with appropriate management, which must begin in the early stages of chronic kidney disease.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Les maladies cardiovasculaires sont fréquentes chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), elles représentent la première cause de décès chez les patients dialysés [1,2].

Dans la population générale, plusieurs études ont montré que la présence et la progression des calcifications coronaires sont associées à un très haut risque cardiovasculaire. La présence de calcifications coronaires pourrait suffire à reclasser ces patients à risque intermédiaire dans la catégorie du haut risque et à les traiter alors de façon intensive [3–6].

Chez le patient dialysé ces calcifications sont plus fréquentes et plus sévères, elles apparaissent à un stade précoce de la maladie rénale chronique et tendent à s'aggraver en dialyse [7–9]. En plus des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels, de nombreux facteurs liés à l'urémie chronique et à la dialyse sont diversement incriminés dans la progression de ces calcifications [10]. Bien que cette progression ait été établie comme facteur de mortalité, très peu de les travaux l'ont étudié en dialyse et les données précédemment recueillies se limitaient à un suivi de courte durée. Ainsi l'objectif de notre travail est donc de décrire et évaluer les facteurs de risque de progression des calcifications coronaires chez une population d'hémodialysés chroniques sur une période de 5 ans.

## 2. Patients et méthodes

### 2.1. Inclusion des patients

Il s'agit d'une étude de cohorte ambispective de dépistage établie sur une période de 63 mois, et qui a fait suite à une étude transversale réalisée en décembre 2012 incluant des patients en hémodialyse ayant bénéficié d'un dépistage des calcifications coronaires par le scanner multi-coupe ultra-rapide [7]. Les quarante neuf patients inclus en 2012 ont été repris en mars 2018. Les critères d'exclusion étaient l'incapacité de réaliser l'examen radiologique, le refus du patient et la sortie de dialyse par décès ou par transplantation rénale. Au total, 28 patients sur 49 ont été inclus.

Tous ces patients étaient dialysés 3 fois par semaine à raison de 4 h par séance. Le bain de dialysat comportait 3 mmol/L de potassium et 1,50 mmol/L de calcium. Des membranes de haute perméabilité en polyésulfone étaient utilisées chez tous les patients. Depuis novembre 2014, tous les patients sont passés en hémodiafiltration on-line post-dilution. Un consentement éclairé était obtenu chez tous les patients inclus qui étaient informés des modalités de l'étude.

### 2.2. Les paramètres étudiés

#### 2.2.1. Le coroscaner

En décembre 2012, le dépistage et la quantification des calcifications coronaires étaient réalisés par un scanner ultra-rapide à 64 barrettes équipé d'un monitoring ECG intégré. Une acquisition hélicoïdale cardiaque en mode rétrospectif sans injection du produit de contraste était réalisée de la carène au diaphragme avec une épaisseur de coupes de 0,6 mm en synchronisation ECG durant une période d'apnée brève. Quarante à 64 coupes étaient obtenues pour chaque acquisition. Cette technique a permis la visualisation de toute la longueur de l'arbre coronaire. Les images obtenues étaient considérées interprétables lorsqu'elles ne comportaient pas d'artefacts liés aux mouvements ou au rythme cardiaque. Diverses reconstructions dans les différents plans de l'espace ont été, ensuite, effectuées. Une plaque coronaire calcifiée était interprétable lorsqu'elle était composée d'au moins 3 pixels contigus d'une densité de  $\geq 130$  unités Hounsfield. Le volume total et la densité des calcifications étaient appréciés au niveau de l'artère interventriculaire antérieure, l'artère coronaire droite, l'artère coronaire gauche, l'artère circonflexe, l'artère diagonale et l'artère ventriculaire postérieure. Le calcul du score calcique coronaire d'Agatston (SCCA) était réalisé par un logiciel pré-fourni qui incorpore la densité des calcifications, en multipliant le volume de la calcification par un coefficient pondéré de densité. Les données étaient interprétées par un seul radiologue entraîné à cette technique et non informé des renseignements cliniques et biologiques. La sévérité des calcifications coronaires était appréciée sur une échelle exponentielle : absence de CAC (Score à 0), légère (1–100), modérée (101–400), sévère ( $>400$ ).

En mars 2018, les patients inclus ont bénéficié à nouveau du coroscaner avec recalcul du score calcique et les résultats ont été interprétés dans les mêmes conditions, par le même opérateur, le même appareil et logiciel. Le patient est considéré comme progressif si le delta Score ( $\Delta$ SCCA) qui est la différence entre le SCCA au début et à la fin d'étude est supérieur à 40.

#### 2.2.2. Les données cliniques et biologiques

Les données cliniques recueillies en 2012 et en 2018 étaient : l'âge, le sexe, la néphropathie causale, l'ancienneté en hémodialyse, le diabète, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le tabagisme et les antécédents cardiovasculaires (cardiopathie ischémique, la présence des calcifications valvulaires et aortiques). Tous les patients ont bénéficié d'un bilan de suivi biologique comportant : la calcémie, la phosphorémie, la parathormone intacte 1–84, la 25 OH vitamine D3, l'albuminémie, la phosphatase alcaline totale, la CRP, l'hémoglobine, la ferritine et la paramètres lipidiques (cholestérol total, cholestérol LDL, cholestérol HDL, triglycérides). Les données concernant le poids, la taille, l'indice de masse corporelle, la pression artérielle et la pression pulsée avant dialyse ont été précisées, ainsi que les prises médicamenteuses : antihypertenseurs, chélateurs

calciques du phosphore, calcium oral, calcimimétique, dérivés de la vitamine D et antivitamine K.

### 2.3. Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS 16 pour Windows®. Les variables quantitatives à distribution normale ont été décrites en utilisant les moyennes et les écarts types (ET). Les variables quantitatives de distribution non gaussiennes ont été décrites en utilisant les médianes et les intervalles interquartiles. Les variables qualitatives ont été décrites en utilisant des proportions et pourcentages. Pour la comparaison des fréquences, nous avons utilisé le test de  $\chi^2$  ou de Fischer selon les conditions d'application de chacun d'eux. Pour la comparaison des moyennes nous avons utilisé le test *t* de Wilcoxon. Le seuil de significativité retenu est  $p < 0,05$ .

## 3. Résultats

### 3.1. Population étudiée

Vingt-huit patients étaient inclus : 13 hommes et 15 femmes âgés en moyenne de  $56,4 \pm 11,7$  ans, avec une ancienneté moyenne en hémodialyse en 2012 de  $86 \pm 56$  mois avec des extrêmes allant de 7 à 236 mois. La néphropathie causale était de cause indéterminée dans 35,7 % et diabétique dans 21,4 %. Les caractéristiques cliniques et biologiques de la population sont résumées dans le [Tableau 1](#).

**Tableau 1**

Caractéristiques des patients avec et sans progression de calcifications coronaires.

	Population générale (n = 28)	Absence de Progression (n = 22)	Progression de CAC (n = 6)	p
Âge à l'inclusion	51,5 ± 12	49,5 (42,5–61)	58 (46–64,5)	0,03
Sexe (homme [H]/Femme [F])	13H/15F	8H/14F	5H/1F	0,02
ΔSCAA	2 (0–19)	0 (0–6)	42 (41–106)	<0,001
Présence de CAC à l'inclusion, n (%)	17 (61)	11 (50)	6 (100)	0,003
Ancienneté en dialyse en 2018 (mois)	161 ± 55	141 (122–198)	148 (140–213)	0,28
Diabète, n (%)	6 (21,4)	2 (9)	4 (66,6)	0,05
Hypertension artérielle, n (%)	14 (50)	11 (50)	3 (50)	0,67
Tabac, n (%)	3 (10,7)	2 (9)	1 (16,6)	0,53
Calcium oral, n (%)	23 (75)	18 (82)	5 (83,3)	0,203
Dérivés de la Vitamine D, n (%)	20 (71,4)	14 (63,6)	6 (100)	0,35
Antivitamine K, n (%)	1 (3,6)	1 (4,5)	0 (0)	0,78
Calcification aortique, n (%)	11 (39,3)	6 (27,2)	5 (83,3)	0,022
Hypertrophie ventriculaire gauche, n (%)	13 (46,4)	9 (41)	4 (66,7)	0,25
Pression systolique (mmHg)	133 ± 24	140 (122–159)	137 (125–155)	0,6
Pression diastolique (mmHg)	80 ± 13	79 (70–82)	69 (62–82)	0,36
Pression pulsée (mmHg)	53 ± 16	48 (38–62)	50 (47–68)	0,24
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	25,2 ± 4	23,5 (20–27)	25 (22–32)	0,028
Calcémie (mg/L)	86,5 ± 8,7	86 (79–92)	90 (82–98)	0,3
25-OH vitamine D (µg/L)	31 ± 9	28 (23–37)	32 (29–43)	0,24
Phosphorémie (mg/L)	38 ± 11	36 (27–44)	51 (42–56)	0,012
Parathormone (pg/mL)	641 ± 451	503 (209–789)	751 (336–1608)	0,19
Albuminémie (g/L)	40,6 ± 9	40 (37–42)	40 (36–43)	0,93
Phosphatases alcalines (UI/L)	139 (89–177)	122 (93–175)	140 (48–504)	0,97
Hémoglobine (g/dL)	10,5 ± 1,7	11,8 (10,8–13,3)	10,2 (8,8–10,8)	0,017
Ferritine (ng/mL)	366 ± 199	379 (206–538)	264 (106–437)	0,21
Cholestérol total (g/L)	1,85 ± 0,3	1,75 (1,57–2,03)	2,05 (1,84–2,51)	0,05
Cholestérol HDL (g/L)	0,36 ± 0,09	0,4 (0,29–0,45)	0,3 (0,16–0,33)	0,088
Triglycéride (g/L)	1,5 (1–2,1)	1,48 (0,98–2,05)	1,71 (1,31–3,92)	0,23
CRP (mg/L)	4 (1,6–8,4)	2,9 (1,5–6)	8 (3,8–14)	0,05
Kt/V	1,13 ± 0,1	1,15 (1,05–1,3)	1,03 (0,98–1,28)	0,06
Chélateurs de phosphore (calcique et non calcique), n (%)	28 (100)	22 (100)	6 (100)	1

La progression est définie par un ΔSCAA > 40. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type ou médiane avec écarts interquartiles si distribution non normale. La comparaison a été réalisée par des tests non paramétriques (Fisher et Wilcoxon). Le degré de signification est fixé à 5 %.

### 3.2. Les calcifications des artères coronaires (CAC) à l'inclusion en 2012

Les CAC étaient étudiés sur 6 branches différentes de l'arbre coronaire. Onze patients avaient un SCCA à 0 (39,3 %). 17 patients (60,7 %) avaient des calcifications coronaires identifiées à l'inclusion dans au moins l'un des deux sites étudiés. Il s'agit de 11 hommes et 6 femmes (sex-ratio = 1,8) âgés en moyenne de  $57,8 \pm 9,5$  ans (38 à 75 ans) avec une ancienneté moyenne en dialyse en 2012 de  $89,5 \pm 58$  mois. Le SCCA médian de ces 17 patients était de 59 avec des extrêmes entre 2 et 1761.

Onze patients présentaient des CC légères (39,3 %), 3 patients des CC modérées (10,7 %) et 3 des CC sévères (10,7 %).

### 3.3. Analyse de la progression des calcifications coronaires

Après 63 mois d'évolution, l'analyse des calcifications coronaires chez les 28 patients a objectivé une légère progression du SCAA avec une médiane qui passe de 8,5 en 2012 à 11,5 en 2018 ( $p$  Wilcoxon à 0,011). En 2018 ; dix patients présentaient des CC légères (35,7 %), 3 des CC modérées (10,7 %) et 3 des CC sévères (10,7 %).

Tous les patients qui n'ont pas de calcifications coronaires à l'inclusion (11 patients) n'ont pas développé ces calcifications (le SCCA est resté à 0).

Deux patients ont vu l'amélioration de leurs calcifications : un patient avec un SCAA qui a passé de 9 à 0 et un nombre d'artère atteinte de 1 à 0 et un autre patient avec un SCAA qui a passé de 179 à 1 avec un nombre d'artère atteinte de 3 à 1.

Sur 15 patients avec des calcifications coronaires à l'inclusion, seul 6 patients avaient une augmentation du SCAA de plus de 40. Ceci nous a permis de distinguer 2 groupes :

- un groupe sans progression des calcifications ( $\Delta\text{SCAA} < 40$ ) : 22 patients ;
- un groupe avec progression lente des calcifications ( $\Delta\text{SCAA} > 40$ ) : 6 patients dont le SCCA a augmenté avec l'évolution, avec médiane qui passe de 367 à 408 ( $p = 0,02$ ).

### 3.4. Facteurs de risque de progression des calcifications coronaires en dialyse

Dans notre cohorte, la progression des CAC était lente et significativement associées à plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, à savoir l'âge ( $p = 0,03$ ), le diabète ( $p = 0,05$ ), le sexe masculin ( $p = 0,02$ ), l'hypercholestérolémie ( $p = 0,05$ ), l'anémie ( $p = 0,017$ ), l'hyperphosphatémie ( $p = 0,012$ ) et la micro-inflammation ( $p = 0,05$ ). Cependant, la calcémie, le taux de parathormone, l'ancienneté en dialyse, le tabac, l'hypertension artérielle et le Kt/V ne semblaient pas influencer la progression des CAC. Il existe aussi une coexistence statistiquement significative entre la présence des calcifications aortique et la progression des calcifications coronaires (Tableau 1).

## 4. Discussion

Les calcifications coronaires sont fréquemment observées dans tous les stades d'insuffisance rénale chronique même aux stades précoces [11–13], et elles sont particulièrement plus fréquentes et plus sévères chez l'hémodialysé par rapport aux patients avec une fonction rénale normale [9,14]. Ceci a été déjà confirmé par notre travail qui a objectivé la grande prévalence des calcifications coronaires chez les patients hémodialysés chroniques [7].

Ces CAC sont favorisées par l'intrication des facteurs de risque cardiovasculaires classiques tels que l'âge, le sexe masculin, le diabète, la durée de l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, et des facteurs propres à l'urémie surtout les désordres phosphocalcique et la durée de dialyse [7,15,16].

La progression des CAC permettent de prédire le risque de MCV et de mortalité dans la population générale et chez les patients présentant des comorbidités, y compris la maladie rénale chronique (MRC) et en dialyse [17–20]. Peu d'études longitudinales sur les facteurs de progression des CAC ont été menées chez les patients atteints de MRC, et encore moins en dialyse, avec souvent des périodes de suivi courtes de moins d'un an. Une analyse de 1123 patients atteints de MRC avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 20 et 70 mL/min dans l'étude multiethnique de MRC (Chronic Renal Insufficiency Cohort [CRIC] Study) n'a identifié que les désordres phosphocalciques, l'inflammation et la réduction de DFG comme prédicteurs significatifs de la progression de l'incidence des calcifications coronaires [21].

Chez l'hémodialysé, certaines études ont montré que les calcifications progressent plus rapidement par comparaison au même groupe de population général qui leurs sont appariés sur l'âge et le sexe [9,10,22–25]. Par contre dans notre série la progression de ces CAC était lente et n'a concerné que 21,4 % des patients. Cette progression des CAC est significativement associée à plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire classiques comme l'âge, le sexe, le diabète, la dyslipidémie, et ceux associés à l'urémie tels que la micro inflammation, l'anémie et l'hyperphosphatémie. En revanche, l'ancienneté en dialyse, le taux de parathormone, la calcémie et la dose de dialyse ne semblaient pas influencer cette progression, à la différence de ce qui est rapporté par d'autres études [10,25,26]. Ceci pourrait s'expliquer par le petit échantillon de notre étude, le respect des recommandations de gestion des désordres calciques, du poids sec, de la dose de dialyse et par le passage en hémodiafiltration.

Dans notre série, la présence initiale des calcifications à l'inclusion était le principal facteur déterminant de progression de CAC. Ceci rejoint les données de la littérature puisque plusieurs études ont objectivé que la progression est significativement plus important chez les patient avec des calcifications à l'initiation de dialyse [10,18,27,28]. Block et al. ont démontré que les hémodialysés incidents avec des score calciques coronaires basaux élevés progressent plus rapidement après 6 mois de mise en dialyse ceci malgré le contrôle des paramètres phosphocalciques [29]. En effet, il a été prouvé que certains patients présentant des artères non affectées ne développent généralement pas de calcifications vasculaires après une longue période de suivi. Ces patients sont probablement protégés des calcifications grâce à des facteurs inhibiteurs [30,31].

De nombreux arguments suggèrent que la calcification vasculaire est un processus actif et non la résultante d'un dépôt passif de calcium dans la paroi vasculaire [32]. Chez les patients hémodialysés, la pathogenèse des calcifications cardiovasculaires est complexe avec des mécanismes sous-jacents qui ne sont toujours pas bien déterminé. Ce processus dynamique comprend plusieurs facteurs qui peuvent favoriser ou inhiber les calcifications. Ceci explique la régression de calcification chez 2 de nos patients ; un patient après contrôle de l'hyperphosphorémie, et un autre après cure chirurgicale d'une hyperparathyroïdie tertiaire. En effet, il est admis que l'hyperphosphorémie, l'augmentation du produit phosphocalcique et l'utilisation des chélateurs calciques du phosphore augmentent le risque des calcifications cardiovasculaires [22–24]. Le recours aux chélateurs non calciques du phosphore, l'observance des règles hygiénodietétiques ainsi que l'utilisation des nouveaux dérivés actifs de la vitamine permettrait un meilleur contrôle de l'hyperphosphatémie sans induire une hypercalcémie et ainsi ralentir la progression du CAC en dialyse [33,34].

Dans notre série, les CAC sont fréquemment associée aux calcifications aortiques, témoignant que ce processus de calcification est systémique et généralisé. Ce processus s'inscrit dans un contexte pathologique vasculaire particulier chez le patient dialysé, caractérisé par un remodelage vasculaire avec augmentation de la rigidité artérielle et donc de la vitesse de l'onde de pouls [35].

## 5. Conclusion

Bien que la puissance de notre étude est faible avec un échantillon relativement petit, le suivi prolongé sur une longue période de 63 mois a objectivé que la progression des CAC en dialyse apparaît comme un phénomène complexe associé à l'âge avancé, le diabète, le sexe masculin, l'hyperphosphatémie, l'inflammation, l'anémie et surtout à la présence de calcification à l'initiation de dialyse. Nos données suggèrent aussi que le processus de calcification vasculaire n'est pas une fatalité en dialyse, témoignant de l'importance d'une prise en charge préventive adéquate qui doit commencer dès les premiers stades de la maladie rénale chronique.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:112–9.
- [2] Collins AJ. Cardiovascular mortality in end stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003;325:163–7.
- [3] Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial/ethnic groups. *N Engl J Med* 2008;358:1336–45.
- [4] Budoff MJ, Young R, Lopez VA, et al. Progression of coronary calcium and incident coronary heart disease events: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1231–9.

- [5] Smith SC, Greenland P, Grundy SM. Prevention V report: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention. Executive summary. *Circulation* 2000;101:111–6.
- [6] Budoff MJ, Hokanson JE, Nasir K, et al. Progression of coronary artery calcium predicts all-cause mortality. *J ACC Cardiovasc* 2010;3:1229–36.
- [7] El Amrani M, Maoujoud O, Belarbib M, et al. Screening and risk factors of cardiac calcification in hemodialysis: contribution of ultra-fast multi-slice scanner and transthoracic echocardiography. *Ann Cardiol Angeiol* 2015;64:87–93.
- [8] Russo D, Corrao S, Battaglia Y, et al. Progression of coronary artery calcification and cardiac events in patients with chronic renal disease not receiving dialysis. *Kidney Int* 2011;80(1):112–8.
- [9] Braun J, Oldendorf M, Moshage W, et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;27:394–401.
- [10] Coen G, Pierantozzi A, Spizzichino D, et al. Risk factors of one year increment of coronary calcifications and survival in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2010;11:1–9.
- [11] West SL, Swan VJ, Jamal SA. Effects of calcium on cardiovascular events in patients with kidney disease and in a healthy population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(Suppl. 1):S41–7.
- [12] Larsson TE, Olauson H, Hagstrom E, Ingelsson E, Arnlov J, Lind L, et al. Conjoint effects of serum calcium and phosphate on risk of total, cardiovascular, and non cardiovascular mortality in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:333–9.
- [13] Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(Suppl. 1):S23–30.
- [14] Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res* 2011;109:697–711.
- [15] Ozkok A, Kekik C, Karahan GE, Sakaci T, Ozel A, Unsal A, et al. FGF-23 associated with the progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2013;14:241.
- [16] Nitta K, Akiba T, Uchida K, Kawashima A, Yumura W, Kabaya T, et al. The progression of vascular calcification and serum osteoprotegerin levels in patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:303–9.
- [17] Raggi P, Callister TQ, Shaw LJ. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol lowering therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1272–7.
- [18] Sigrist MK, Taal MW, Bungay P, McIntyre CW. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1241–8.
- [19] 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.
- [20] Russo D, Corrao SS, Miranda I, et al. Progression of coronary artery calcification in predialysis patients. *Am J Nephrol* 2007;27:152–8.
- [21] Joshua D, et al. Risk factors for progression of coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease: the CRIC study. *Atherosclerosis* 2018;271:53–60.
- [22] Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al. Mortality effects of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:438–41.
- [23] Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245–52.
- [24] Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478–83.
- [25] Jansz TT, Verhaar MC, London GM, van Jaarsveld BC. Is progression of coronary artery calcification influenced by modality of renal replacement therapy? A systematic review. *Clin Kidney J* 2018;11(3):353–61.
- [26] Kima SJ, Lee Y-K, Oh J, Cho A, Noh JW. Effects of low calcium dialysate on the progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients: an open-label 12-month randomized clinical trial. *Int J Cardiol* 2017;243:431–6.
- [27] Wang Y-N, Sun Y, Wang Y, Jia Y-L. Serum S100A12 and progression of coronary artery calcification over 4 years in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2015;42:4–13.
- [28] Ozkok A, Caliskan Y, Sakaci T, Erten G, Karahan G, Ozel A, et al. Osteoprotegerin/RANKL axis and progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:965–73.
- [29] Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68:1815–24.
- [30] Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnen AH, Böhm 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;361:827–33.
- [31] Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J, et al. Role of calcification inhibitors, in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int* 2005;67:2295–304.
- [32] Briet M, Laurent S, Boutouyrie P. Calcification vasculaire au cours de l'insuffisance rénale chronique : un phénomène proche de l'ossification endochondrale. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2003;15(7):381–6.
- [33] Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M, et al. 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the level of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1427–32.
- [34] Chertow GM. Slowing the progression of vascular calcification in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S310–4.
- [35] Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434–9.