

MINI EDITORIALI

Metabolismo Ca-P: aria di cambiamento?



Massimo Torreggiani

U.O. di Nefrologia e Emodialisi, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Università degli Studi di Pavia, Pavia

È noto come uno stretto controllo dei fosfati sia indispensabile per ridurre le complicanze cardiovascolari e, soprattutto, la mortalità dei pazienti con insufficienza renale cronica sia in trattamento conservativo sia in dialisi [1] (full text). La letteratura trabocca di articoli che dimostrano una forte associazione tra l'aumento della fosforemia e l'aumento della mortalità già a partire da valori di fosforemia compresi nel range di normalità. L'unico modo che abbiamo di correggere l'iperfosforemia nei nostri pazienti è l'uso dei chelanti e, tuttavia, alcuni articoli pubblicati recentemente mettono in dubbio il ruolo benefico di uno stretto controllo dei fosfati mediante tali farmaci [2]. Oltretutto, un articolo apparso nel luglio del 2012 sul *Journal of Clinical Investigation*, pone anche dei dubbi sul ruolo deleterio di elevati livelli di FGF23 nell'insufficienza renale cronica [3].

Partendo dal presupposto che elevati valori di FGF23 si associano ad ipertrofia ventricolare sinistra, peggioramento della funzione renale ed aumentata mortalità, gli autori hanno pensato di studiare l'effetto del blocco di FGF23 in un modello di insufficienza renale cronica nel ratto. Per fare ciò, hanno creato un anticorpo *ad hoc* diretto contro FGF23 (FGF23Ab) in grado di inibirne l'attività. Quindi hanno usato il modello della nefrectomia 5/6 per indurre un'insufficienza renale cronica nei ratti ed hanno sottoposto gli animali ad una dieta ricca di fosfati per accelerare il danno renale. Hanno quindi trattato gli animali per 7 giorni somministrando FGF23Ab per via intraperitoneale e sacrificandoli a sei settimane dalla nefrectomia 5/6. La perdita di massa renale è risultata efficace per simulare tutte le alterazioni presenti nei pazienti con insufficienza renale cronica: iperparatiroidismo, iperfosforemia, riduzione del filtrato glomerulare, incremento dell'azotemia ecc. Il blocco di FGF23 ha aumentato il livello di fosfati in tutti i gruppi di animali trattati, diminuendone in modo vario la frazione escreta nelle urine rispetto ai controlli nefrectomizzati trattati con l'anticorpo generico. L'impatto di FGF23Ab sui livelli di calcio sierico è risultato modesto mentre erano aumentati significativamente i livelli di vitamina D, come era nelle aspettative. Sorprendentemente, però, i ratti trattati con il dosaggio maggiore di anticorpo (10mg/kg) hanno mostrato una mortalità maggiore rispetto sia ai controlli sham-operati sia rispetto ai controlli nefrectomizzati e trattati con un anticorpo generico, senza alcuna attività specifica, ma prodotto con le stesse tecniche usate per realizzare FGF23Ab. FGF23Ab non ha avuto alcun effetto sull'espressione di geni legati al metabolismo calcio-fosforo quali $1\alpha(\text{OH})$ idrossilasi, $24(\text{OH})$ idrossilasi, $\text{NaPi}2\text{a}$ e *Klotho* a livello renale. Allo stesso modo, il blocco di FGF23 non ha avuto effetti sullo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra, come dimostrato tramite lo studio dell'espressione genica di alcuni marcatori di ipertrofia miocardica e sul peggioramento del danno renale, come dimostrato mediante studio istologico. Un effetto significativo del blocco di FGF23 è stato osservato a livello delle calcificazioni vascolari, che sono risultate decisamente aumentate nei ratti trattati rispetto ai controlli nefrectomizzati, os-

servandosi più spesso negli animali con la fosfatemia più elevata. Ma l'effetto maggiore è stato ottenuto sulla struttura dell'osso, in cui il dosaggio maggiore di FGF23Ab è stato in grado di migliorare l'osteodistrofia associata alla malattia renale cronica sviluppata dai ratti nefrectomizzati.

Sebbene questi articoli non siano affatto esenti da critiche ed in alcuni punti perfino discutibili, suscitano un notevole interesse perché vanno, in un certo senso, controcorrente e mettono in discussione anche le teorie più accreditate. I risultati mostrati in questi lavori, se non altro, ci ricordano che probabilmente sappiamo molto meno di ciò che crediamo sul metabolismo di calcio e fosforo e che abbiamo per ora in mano solo poche tessere di un puzzle molto grande e complesso.

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Bibliografia

[1] Eddington H, Hoefield R, Sinha S et al. Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2010 Dec;5(12):2251-7 (full text)

[2] Block GA, Wheeler DC, Persky MS et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2012 Aug;23(8):1407-15

[3] Shalhoub V, Shatzen EM, Ward SC et al. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *The Journal of clinical investigation* 2012 Jul 2;122(7):2543-53