

FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 (FGF-23): UN NUOVO GIOCATORE SCENDE IN CAMPO NELLA FISIOPATOLOGIA DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO IN CORSO DI UREMIA



Dr. Mario Cozzolino

U.O. Nefrologia e Dialisi
Azienda Ospedaliera San Paolo
Polo Universitario
Milano
✉ e-mail: mariocozzolino@hotmail.com

I pazienti affetti da insufficienza renale cronica (CKD stadio III-V) spesso hanno livelli sierici di fosforo elevati, per una riduzione della fosfaturia da parte del rene malfunzionante. Nel corso degli ultimi 20 anni diversi meccanismi ormonali sono stati proposti per spiegare la regolazione dell'omeostasi del fosforo. Nonostante ciò la conoscenza di questo complesso processo fisiopatologico rimane ancora incompleta. L'ormone paratiroideo (PTH) ha un'azione molto efficace nel ridurre il riassorbimento tubulare di fosforo, al fine di contrastare la tendenza all'iperfosforemia in corso di CKD. D'altra parte lo stesso PTH aumenta la sintesi renale di calcitriolo con conseguente aumento dell'assorbimento gastroenterico e renale di fosforo.

Più recentemente, sono state studiate nuove molecole che intervengono nella fisiologia dell'omeostasi del fosforo e nella patogenesi dell'iperparatiroidismo secondario in corso di CKD. Tra questi forse quello che sembra rivestire maggiore interesse è *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF-23) che sembrerebbe rappresentare un fattore centrale nella patogenesi dell'iperparatiroidismo in corso di CKD. Diversi lavori pubblicati negli ultimi 5 anni hanno portato a nuove conoscenze sul ruolo del FGF-23 nei pazienti con CKD. In maniera molto elegante, Ben-Dov et al. (1) hanno mostrato l'esistenza di un nuovo asse endocrinologico nell'interazioni fisiologiche tra ghiandole paratiroidi, rene e tessuto osseo nell'omeostasi del fosforo. Infatti, gli Autori hanno documentato per la prima volta in letteratura che FGF-23 oltre a ridurre i livelli sierici di calcitriolo, riduce anche la sintesi (mRNA) e la secrezione di PTH. Poiché FGF-23 è prodotto dagli osteociti e controlla alcune azioni ormonali a livello renale, il nuovo asse endocrino è stato denominato: asse osso-rene (*"the bone-kidney axis"*).

Il meccanismo di azione dell'FGF-23 non è ancora completamente noto, ma sembra certo che agisca attraverso un recettore specifico (FGF-R), espresso a livello renale, paratiroideo, del plesso coraico e ipofisario. Tuttavia l'affinità di FGF-23 per il suo recettore è piuttosto bassa e perché si abbia un significativo effetto biologico, è necessaria la presenza di un cofattore, oggi identificato nella proteina Klotho (2). Gli effetti di questa proteina non sono ancora completamente definiti, ma si ritiene che sia implicata nei processi di invecchiamento.

Nei soggetti con funzione renale normale, FGF-23 riduce la fosforemia attraverso la riduzione del riassorbimento tubulare e l'assorbimento intestinale di fosforo. I livelli sierici di FGF-23 sono aumentati in corso di CKD. Recentemente, è stato pubblicato un lavoro molto interessante su *New England Journal Medicine* dal gruppo di Harvard (Boston), coordinato da Ravi Thadani e da Myles Wolf (3). In particolare, gli Autori hanno ipotizzato un'associazione tra i livelli di FGF-23 e la mortalità nei pazienti che iniziano il trattamento emodialitico. Lo scopo dello studio di Gutierrez et al. (3) è stato di osservare l'effetto di elevati livelli di FGF-23 sulla mortalità in pazienti che iniziavano la dialisi. In effetti, gli Autori dimostrano che i livelli aumentati di FGF-23 erano indipendentemente associati con la mortalità nei pazienti che iniziavano il trattamento emodialitico.

In conclusione, la conoscenza di nuovi fattori coinvolti nella fisiopatologia dell'iperparatiroidismo secondario in corso di CKD, come l'FGF-23, rappresenta un punto cruciale per poter migliorare l'approccio clinico, diagnostico e terapeutico di questa patologia.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007; 117 (12): 4003-8.
2. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390 (6655): 45-51.
3. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 an mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359: 584-92.