

UNA "VECCHIA" CONOSCENZA COME "NUOVA" ARMA NELLA PREVENZIONE DELLE CALCIFICAZIONI VASCOLARI: IL MAGNESIO



Dr. Mario Cozzolino

Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria
 Facoltà di Medicina e Chirurgia
 Università degli Studi di Milano, U.O. Nefrologia e Dialisi
 Azienda Ospedaliera San Paolo
 Milano
 e-mail: mariocozzolino@hotmail.com

Nel corso dell'ultima decade, la letteratura scientifica si è arricchita di molti lavori che hanno portato a conoscenza di nuovi meccanismi molecolari e cellulari nella patogenesi della calcificazione vascolare, una delle forme di calcificazione extra-scheletrica più frequenti nei pazienti affetti da malattia renale cronica (CKD). Tra i fattori più studiati, il fosfato svolge sicuramente un ruolo da protagonista. Infatti, la presenza di calcificazioni arteriose è un fattore predittivo indipendente di mortalità per causa cardiovascolare nei pazienti

con CKD e con diabete di tipo 2, e le alterazioni del metabolismo minerale e, in particolare, l'iperfosforemia sono associate a un aumentato rischio di malattia cardiovascolare in queste popolazioni (1).

Le calcificazioni arteriose della tunica media sono un fattore predittivo indipendente di mortalità per causa cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2 e nei soggetti affetti da insufficienza renale cronica in dialisi. La ricerca dei meccanismi alla base del processo di calcificazione vascolare in questi pazienti è in continuo fermento e la letteratura internazionale produce quotidianamente dati che dovrebbero aiutarci a comprendere meglio la fisiopatologia e le basi molecolari di questa patologia (1).

Se, da una parte, la conoscenza della fisiopatologia delle calcificazioni vascolari ha fatto passi da gigante, le opzioni terapeutiche rimangono sostanzialmente limitate. Ecco perché il recente articolo pubblicato il 12 Luglio 2011 sul *Nephrology Dialysis Transplantation* da Fatih Kircelli et al. (2) ci permette di aggiungere un nuovo potenziale tassello a questo complicato puzzle: il magnesio. Studi clinici e sperimentali effettuati in precedenza avevano infatti mostrato un'associazione tra livelli ridotti di magnesio e aumento delle calcificazioni vascolari e viceversa (3, 4). Sulla base di questi studi Kircelli et al. hanno valutato l'effetto del magnesio sulle calcificazioni indotte su cellule muscolari lisce in coltura. Il modello sperimentale proposto dagli Autori è ben noto: incubare cellule muscolari lisce vascolari (in questo caso di specie bovina) (*bovine vascular smooth muscle cells* o BVSMCs) in un mezzo di coltura contenente alte concentrazioni di fosfato (sotto forma di Beta-glicerol-fosfato, BGP), per indurre calcificazioni cellulari. Le BVSMCs sono state incubate per 2 settimane con concentrazioni crescenti di magnesio, per poterne analizzare gli effetti sulla deposizione di calcio, la transdifferenziazione cellulare da muscolari lisce a osteoblasti e l'apoptosi. I risultati dello studio dimostrano che il magnesio previene la deposizione di calcio indotta dal BGP, attraverso un'inibizione dell'attività della fosfatasi alcalina e un'espressione ridotta di noti fattori di trascrizione per la differenziazione osteoblastica, tra i quali il *Core Binding Factor alpha 1* (Cbfa-1 o RUNX2). Pertanto, il magnesio da una parte previene il processo "attivo" di transdifferenziazione delle BVSMCs in osteoblasti indotto da concentrazioni elevate di fosfato e, dall'altra, riduce il flusso intracellulare di calcio e previene l'apoptosi indotta dalle concentrazioni elevate di fosfato.

Recentemente, è stato dimostrato non solo come concentrazioni elevate di fosfato determinino calcificazioni diffuse di cellule muscolari lisce della tonaca vascolare media di aorta umana, attraverso l'attivazione di Cbfa-1, ma anche che il fosfato agirebbe in maniera diretta sulle VSMCs, riducendo dapprima l'espressione di quelle proteine che ne regolano la funzionalità (*α-smooth muscle actin*), per poi regolare direttamente il processo di calcificazione, indipendentemente da variazioni dei livelli di calcio e vitamina D (5).

In conclusione, questi nuovi dati *in vitro* sull'effetto protettivo del magnesio in questi modelli sperimentali cellulari aprono una nuova prospettiva terapeutica per i pazienti affetti da CKD con calcificazioni vascolari.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Cozzolino M, Brenna I, Ciceri P, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: a changing scenario. *J Nephrol* 2011; 24 (Suppl. 18): S3-10.
2. Kircelli F, Peter ME, Sevinc Ok E, et al. Magnesium reduces calcification in bovine vascular smooth muscle cells in a dose-dependent manner. *Nephrol Dial Transplant* 2011. [Epub ahead of print].
3. Tzanakis I, Pras A, Kounali D, et al. Mitral annular calcifications in haemodialysis patients: a possible protective role of magnesium. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2036-7.
4. Nakatani S, Mano H, Ryanghyok IM, et al. Excess magnesium inhibits excess calcium-induced matrix-mineralization and production of matrix gla protein (MGP) by ATDC5 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 348: 115-1162.
5. Ciceri P, Volpi E, Brenna I, et al. Combined effects of ascorbic acid and phosphate on rat VSMC osteoblastic differentiation. *Nephrol Dial Transplant* 2011. [Epub ahead of print].