

## FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 NEI PAZIENTI CON MALATTIA RENALE CRONICA: UN NUOVO ATTORE PER UN VECCHIO RUOLO



### Dr. Filippo Mangione

U.O.C. di Nefrologia

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Pavia

e-mail: filippo.mangione@gmail.com

Anche se l'associazione tra disfunzione renale cronica e malattie cardiovascolari (CV) è stata comprovata nell'ultimo decennio, un rapporto causale tra malattia renale cronica (MRC) e malattia CV non è stato dimostrato in maniera certa. Recentemente è stato suggerito che la malattia minerale/ossea (*bone mineral disorder*, BMD) secondaria all'IRC possa comportare conseguenze a carico dell'apparato cardiovascolare. Iperfosforemia e iperparatiroidismo contribuirebbero alle calcificazioni vascolari, *markers* di morbilità e mortalità cardiovascolare. Alcune molecole regolatorie del metabolismo minerale, tra cui *fibroblast growth factor 23* (FGF-23), potrebbero funzionare da bio-marcatori precoci di BMD e malattia CV, visto che i livelli plasmatici di FGF-23 aumentano nei pazienti con IRC, prima ancora che si sviluppi un'iperfosforemia. L'aumento di FGF-23 è interpretato come risposta adattativa alla tendenza al sovraccarico di fosforo che si realizza quando la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) si riduce. Questo meccanismo compensatorio potrebbe essere tutt'altro che vantaggioso. In uno studio condotto su pazienti incidenti in dialisi, livelli sierici più elevati di FGF-23 sono risultati associati ad aumentato rischio di morte (per tutte le cause) a 1 anno, e tale relazione era indipendente da altri fattori tradizionali di rischio CV e dai livelli di fosforemia (1). Recentemente, una stretta correlazione tra FGF-23 e mortalità è stata individuata in una popolazione di 3879 pazienti con MRC allo stadio 2-4 (2). Nonostante la fosforemia media fosse normale, i livelli di FGF-23 erano 3 volte superiori rispetto a quelli della popolazione generale ed erano correlati all'incremento del rischio di mortalità. L'associazione risultava indipendente non solo da fosforemia e fattori di rischio tradizionali, ma anche da GFR, valori di PTH e uso di farmaci cardio- e nefroprotettivi. Addirittura, FGF-23 risultava un migliore predittore di mortalità rispetto alla proteinuria. Quando al posto di FGF-23 veniva incorporata nel modello statistico la frazione escreta del fosforo (che deriva dalla combinazione dei livelli di FGF-23 e del GFR), l'associazione con il rischio di morte veniva perduta. Curiosamente, la correlazione tra i livelli circolanti di FGF-23 e il rischio di progressione verso l'IRC terminale (*end-stage renal disease*, ESRD) era, invece, meno solida, essendo largamente secondaria a quella tra GFR e ESRD. In conclusione, appare improbabile che l'aumento del rischio di morte associato a elevati livelli di FGF-23 dipenda dagli effetti della molecola sul metabolismo minerale e che l'associazione con la mortalità sia il mero riflesso della severità della disfunzione renale cronica. Anche in questo studio, tuttavia, le cause di morte non sono state considerate. Un ipotetico rapporto tra FGF-23, calcificazioni vascolari e mortalità CV deve ancora, perciò, essere provato. Le evidenze sinora disponibili sono di scarsa qualità e controverse. In uno studio prospettico su pazienti con MRC di grado moderato-severo (stadio 3-4), FGF-23 circolante è risultato direttamente correlato a un *outcome* surrogato di danno miocardico, la troponina T (TnT), ma non all'entità dell'*arterial stiffness*. Questo studio non ha valutato alcun *outcome* clinico cardiovascolare robusto, né in termini di morbilità né di mortalità (3). D'altro canto, un altro studio prospettico, con *follow-up* di 5 anni, condotto su pazienti non diabetici prevalenti in emodialisi extracorporea, sembra suggerire un ruolo protettivo di elevati livelli di FGF-23 sulla progressione della calcificazione dell'arco aortico. Anche in questo caso, oltre alla metodologia grossolana e scarsamente riproducibile con cui è stato misurato il grado di calcificazione vascolare, non sono stati riportati dati di incidenza di eventi maggiori o di morte per cause CV (4). Allo stato attuale, elevati livelli di FGF-23 sono associati a mortalità per tutte le cause in pazienti in dialisi e in pre-dialisi, senza che possa essere ipotizzato un rapporto causa-effetto. Sebbene le evidenze più recenti suggeriscano un'associazione primaria e indipendente da altri fattori, quale sia il *link* biologico tra FGF-23 e rischio di morte deve ancora essere chiarito. È necessario verificare se strategie che interferiscano con il sistema di FGF-23 siano realizzabili e se possano modificare la prognosi del paziente. Nel frattempo, FGF-23 si aggiunge al novero di indicatori, più o meno surrogati e ridondanti, che possono predire il destino dei pazienti con insufficienza renale.

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

### BIBLIOGRAFIA

1. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing dialysis. *N Eng J Med* 2008; 359: 584.
2. Isakova T, Xie H, Yang W, et al. Fibroblast growth factor 23 and risk of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011; 305: 2432.
3. Ford ML, Smith ER, Tomlinson LA, et al. FGF-23 and osteoprotegerin are independently associated with myocardial damage in chronic kidney disease stages 3 and 4. Another link between chronic kidney disease-mineral bone disorder and the heart. *Nephrol Dial Transplant* 2011; published online: July 12, 2011.
4. Tamei N, Ogawa T, Ishida H, et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels and progression of aortic arch calcification in non-diabetic patients on chronic hemodialysis. *J Atheroscl Thromb* 2011; 18: 217.