

## CALCIOMIMETICO O CALCITRIOLO? UNA NUOVA LOTTA DI CLASSE



### Dr.ssa Andreana De Mauri

S.C.O. di Nefrologia e Dialisi

A.O.U. Maggiore della Carità

Novara

✉ e-mail: andreanademauro@libero.it

Le calcificazioni vascolari sono un fattore di rischio per morbilità e mortalità cardiovascolare. Nei soggetti uremici sono secondarie all'iperparatiroidismo e ai farmaci utilizzati per il trattamento dell'iperparatiroidismo, vitamina D e chelanti del fosforo (P) a base di calcio (Ca). Da qui la necessità di sintetizzare molecole, come i calciomimetici, che normalizzino il metabolismo Ca-P, senza causare la precipitazione di sali di Ca nei tessuti molli. Negli ultimi decenni la ricerca si è concentrata sullo studio del rimodellamento anatomico e funzionale conseguente a una noxa patogena, e sulla possibilità di prevenirlo o di "de-modellarlo", ripristinando la condizione di partenza. Spesso gli stessi farmaci primariamente sintetizzati per la correzione di un parametro clinico-umorale, dimostrano tale azione di rimodellamento, azione spesso indipendente da quella principale e pertanto definita "pleiotropica". È il caso del supposto effetto vasculotropico dei calciomimetici, evidenziato recentemente da Koleganova et al. (1). Questi Autori dimostrano che, in ratti *Sprague-Dawley* resi uremici da nefrectomia subtotale, il calciomimetico R-568 (20 mg/kg/day) induce un pattern biomolecolare "anticalcifico" con aumento di osteocalcina, osteoprotegerina e *matrix Gla-protein*, a livello della tonaca intima e media di aorta, arterie intrarenali e coronarie. Al contrario il calcitriolo (30 ng/kg/day) aumenta l'espressione di molecole favorenti la calcificazione, quali osteonectina, cbfa-1, Pit-1 (un cotrasportatore di fosforo) e induce proliferazione cellulare e fibrosi tramite l'aumento di flt-1, recettore per VEGF. I ratti trattati con vitamina D presentano inoltre aumentato spessore parietale vascolare ed elevato score calcifico al contrario di quelli trattati con R-568. Questi risultati venivano ottenuti utilizzando una dieta a contenuto standard di calcio e fosforo, dosi di vitamina D tali da non positivamente il bilancio del Ca e per valori di Ca, P e PTH sovrapponibili fra i trattamenti. Questo studio conferma i risultati ottenuti in precedenza da uno studio di Lopez et al. (2). In quest'ultimo studio ratti *Wistar* trattati con calcitriolo (80 ng/kg a giorni alterni) presentavano maggiori calcificazioni aortiche e presentavano una maggior incidenza di decessi rispetto a quelli trattati con R-568 (1.5 o 3 mg/kg/day) da solo o in associazione alla vitamina D. Anche se questo lavoro è criticabile per le elevate dosi di calcitriolo utilizzate, tali da indurre ipercalcemia e iperfosforemia, tuttavia è rilevante perché mette in evidenza la possibilità che dosi ridotte di R-568 possono prevenire o risolvere le calcificazioni, anche quando i due farmaci vengono somministrati insieme. Sarebbe da questi studi che il calcitriolo induca sempre un danno arterioso, anche a basse dosi. Tuttavia la letteratura non è unanime, vi sono infatti studi che dimostrano che il calcitriolo e analoghi hanno effetti antiproliferativi e antinfiammatori (3) tali probabilmente da giustificare i benefici sulla mortalità osservati su ampie casistiche di emodializzati. Anche Piecha (4), utilizzando lo stesso modello animale di Koleganova, aveva dimostrato che R-561 e calcitriolo riducevano in ugual misura la proteinuria e il danno renale, mostrando analoghi benefici nel rallentare la progressione dell'insufficienza renale, noto fattore predittivo di mortalità cardiovascolare. È naturale dunque domandarsi quale sia la verità. Come sottolinea Al-Aly in un commento al lavoro citato (5), il problema di estrapolare un "suggerimento clinico" dagli studi sull'animale e sull'uomo stesso, dipende dalla scelta del cosiddetto "marker surrogato", un parametro morfologico o umorale in fase precoce di malattia e predittivo dell'*outcome* morte per la malattia stessa. Esso non sempre si traduce in un effettivo vantaggio di vita e vitalità, perché esplora, in modo volutamente semplicistico, un solo aspetto di una patologia complessa, quale può essere la calcifilassi uremica. Il dibattito rimane dunque aperto e anzi si esplorano nuovi orizzonti per il calciomimetico, la cui applicazione, proprio in virtù dell'azione vasculotropica, potrebbe essere estesa dall'iperparatiroidismo a tutte le condizioni "pro-calcifiche", quali più generalmente l'aterosclerosi o l'invecchiamento.

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

### BIBLIOGRAFIA

1. Koleganova N, Piecha G, Ritz E, Schmitt CP, Gross ML. A calcimimetic (R-568), but not calcitriol, prevents vascular remodeling in uremia. *Kidney Int* 2009; 75: 60-71. Epub 2008 Oct 1.
2. Lopez I, Aguilera-Tejero E, Mendoza FJ, et al. Calcimimetic R-568 decreases extraosseous calcifications in uremic rats treated with calcitriol. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 795-804. Epub 2006 Feb 8.
3. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26-34. Epub 2008 Oct 14.
4. Piecha G, Kokenny G, Nakagawa K, et al. Calcimimetic R-568 or calcitriol: equally beneficial on progression of renal damage in subtotally nephrectomized rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F748-57. Epub 2008 Jan 16.
5. Al-Aly Z. The new role of calcimimetics as vasculotropic agents. *Kidney Int* 2009; 75: 9-12.