

## LE CALCIFICAZIONI VASCOLARI NEL SOGGETTO UREMICO: L'IPOTESI DEI TRE "COLPEVOLI"



### Dr. Mario Cozzolino

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

Il processo di calcificazione vascolare è una delle forme di calcificazione extra-scheletrica frequentemente riscontrabile nei pazienti con malattia renale cronica (CKD) e soprattutto nei pazienti in dialisi. Inoltre, 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. Tra i fattori di rischio per calcificazione vascolare e ma-

lattia cardiovascolare in questa popolazione sono stati identificati i fattori "classici" (età anagrafica, ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemie, obesità, abitudine al fumo di sigaretta, sesso maschile) e i fattori "tipici" della CKD (età dialitica, anemia, iperomocisteinemia, disfunzione endoteliale, microinfiammazione cronica e alterazioni del metabolismo minerale). È da sottolineare il fatto che le alterazioni dell'asse calcio-fosfato-paratormone-vitamina D rappresentino una peculiarità propria del soggetto con CKD, contribuendo alla patogenesi delle calcificazioni cardiovascolari (1).

Ad oggi, la ricerca dei meccanismi alla base del processo di calcificazione vascolare è in continua crescita e recentemente è apparso sul *Journal American Society of Nephrology* un articolo di Westenfeld et al. (2) che ci permette di comprendere la fisiopatologia e le basi molecolari di questa patologia.

Il modello sperimentale proposto dagli Autori è un doppio *knockout*: per la fetuina A (Ahsg-/-) e per l'Apolipoproteina E (ApoE-/-). Gli Autori ipotizzano quindi che sia necessaria la presenza del danno endoteliale per lo sviluppo di calcificazioni arteriose in corso di uremia. Infatti, il modello ApoE-/- sviluppa ipercolesterolemia e aterosclerosi. Quando questi topi diventano uremici e vengono nutriti con una dieta ad elevato contenuto di fosfato, sviluppano iperparatiroidismo secondario e calcificazioni aortiche, ma non delle arterie coronarie. Nel momento in cui sperimentalmente si crea il doppio *knockout* per ApoE e fetuina-A e si induce uremia, mantenendo un regime dietetico iperfosfatemico, si possono osservare sia calcificazioni aortiche che coronariche. In sintesi, il processo di calcificazione vascolare per diventare diffuso ed esteso necessita di tre colpevoli: una predisposizione (genetica) a sviluppare aterosclerosi e, quindi, un danno endoteliale; un difetto (genetico) nella sintesi di un inibitore circolante della mineralizzazione qual è la fetuina-A; l'iperfosforemia e l'insufficienza renale.

È possibile riconoscere in questo modello sperimentale il paziente in dialisi e sono questi i tre "colpevoli" del processo di calcificazione vascolare? Sfortunatamente, almeno due su tre sono spesso presenti. Infatti, i pazienti uremici sono frequentemente diabetici e/o ipertesi, pertanto presentano danno vascolare rappresentato da una disfunzione endoteliale e quindi dall'aterosclerosi. Inoltre, è noto come la presenza delle alterazioni del metabolismo minerale sia una peculiarità dei soggetti in dialisi. Se il danno endoteliale, l'iperfosforemia e l'iperparatiroidismo sono sicuramente presenti, è possibile ipotizzare che il terzo "colpevole", ovvero il deficit di fetuina-A rappresenti l'ago della bilancia dell'instaurarsi delle calcificazioni vascolari? Probabilmente sì. Infatti, coloro che hanno un processo di microinfiammazione cronica accelerato presenteranno livelli di fetuina-A ridotti, appartenendo questa proteina alla classe dei fattori negativi di fase acuta dell'infiammazione (in maniera simile all'albumina).

In conclusione, nei soggetti uremici l'iperfosforemia non è il solo fattore a giocare un ruolo chiave nella patogenesi delle calcificazioni vascolari. I dati che derivano dalla letteratura più recente dimostrano come anche il danno endoteliale e la riduzione di inibitori circolanti della mineralizzazione rappresentino due "colpevoli". Idealmente, si potrebbero caratterizzare i pazienti a secondo del rapporto inibitore di calcificazione/fosfato per predire lo sviluppo delle calcificazioni vascolari. In futuro, una terapia personalizzata del soggetto con CKD e in dialisi potrebbe ridurre l'evoluzione delle calcificazioni vascolari e della morbilità e mortalità per causa cardiovascolare in questa popolazione.

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

### BIBLIOGRAFIA

1. Cozzolino M, Mazzaferro S, Pugliese F, Brancaccio D. Vascular calcification and uremia: what do we know? *Am J Nephrol* 2008; 28: 339-46. Epub 2007 Nov 29.
2. Westenfeld R, Schäfer C, Krüger T, et al. Fetuin-A protects against atherosclerotic calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1264-74. Epub 2009 Apr 23.