

VITAMIN D E CALCIUM SENSING RECEPTORS: DALLE PARATIROIDI ALLE ARTERIE



Dr. Mario Cozzolino

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

Una delle complicanze più frequenti in corso di malattia renale cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD) allo stadio 3 e 4 è rappresentata dall'iperparatiroidismo secondario (IPTS). È noto come le ghiandole paratiroidi nei soggetti affetti da CKD-MBD (*Mineral Bone Disorder*) siano iperplastiche, ipersecernenti PTH, con espressione ridotta di recettori per la vitamina D (VDR) e di recettori per il calcio (CaSR). Negli ultimi 10 anni sono stati sviluppati farmaci specifici per poter controllare la crescita delle paratiroidi,

la secrezione di PTH e determinare una "up-regulation" dell'espressione paratiroidea dei VDR e dei CaSR (1). In maniera molto elegante è stato possibile dimostrare che gli attivatori selettivi dei VDR determinano una regolazione paratiroidea sia dei VDR che dei CaSR, e viceversa, i calcimimetici agiscono sia sui recettori del calcio che su quelli della vitamina D a livello ghiandolare paratiroideo.

È altresì noto come le calcificazioni vascolari e la patologia cardiovascolare siano spesso presenti nei soggetti affetti da CKD e rappresentano la prima causa di mortalità nei pazienti in dialisi, cosicché la prevenzione e la terapia dell'IPTS e delle alterazioni del metabolismo minerale rappresentano uno dei passaggi chiave nel trattamento dei pazienti con CKD. Ecco perché è potenzialmente utile trattare i pazienti affetti da CKD-MBD con attivatori dei due recettori: CaSR e VDR. Recentemente, sono stati studiati gli effetti del calcimimetico R-568 sulla progressione della calcificazione aortica e sull'aterosclerosi in topi apoE^{-/-} resi uremici, al fine di capire quanto sia importante l'attivazione dei CaSR nelle cellule muscolari lisce di aorta (2). I topi trattati con R-568 mostravano una riduzione della calcificazioni vascolari e del processo aterosclerotico, attraverso una diretta attivazione dei CaSR a livello vascolare.

A sintesi dei loro lavori, in una recente *review* pubblicata su *Journal of Nephrology*, il gruppo Francese di Amiens, coordinato da Ziad Massy, ha presentato una teoria a dir poco rivoluzionaria sul CaSR come modulatore nel processo delle calcificazioni vascolari (3). Infatti, nel corso degli ultimi anni, è stata dimostrata la presenza di CaSR non solo a livello paratiroideo, ma anche nei monociti, nelle cellule endoteliali, nelle cellule muscolari lisce vascolari e nelle arterie di soggetti sani. Nei pazienti con CKD, l'espressione dei CaSR è ridotta a livello vascolare come a livello paratiroideo, rispetto ai soggetti sani (4). Inoltre, è stato recentemente dimostrato che le arterie con placche aterosclerotiche calcificate presentano minor espressione di CaSR rispetto ai vasi senza depositi di calcio (5).

Pertanto, l'azione dei calcimimetici potrebbe essere duplice: 1) a livello dei CaSR paratiroidi, per ridurre la sintesi e secrezione di PTH; 2) a livello dei CaSR vascolari, dove potrebbero agire nel meccanismo di prevenzione delle calcificazioni vascolari. D'altra parte, non bisogna dimenticare che anche l'azione degli attivatori selettivi dei VDR è diretta su questi due fronti: paratiroideo e vascolare.

Dal momento che conosciamo lo stretto legame tra IPTS e patologia cardiovascolare nei pazienti affetti da CKD-MBD, è possibile riconoscere nella ridotta espressione di VDR e CaSR a livello paratiroideo e vascolare un link fisiopatologico molto interessante. A questo punto, le nuove armi terapeutiche che utilizziamo tutti i giorni per ridurre i livelli di PTH nei nostri pazienti, quali il paracalcitolo e il cinacalcet, non solo agiscono sull'organo bersaglio per anomomasi (ghiandola paratiroidea), ma anche a livello della parete vascolare dove si sviluppa sia il processo aterosclerotico (cellule endoteliali), sia quello arteriosclerotico (cellule muscolari lisce vascolari), andando a riattivare l'espressione dei VDR e dei CaSR.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Cozzolino M, Fallabrino G, Pasho S, et al. Importance of vitamin D receptor activation in clinical practice. *Contrib Nephrol* 2009; 163: 213-8.
2. Ivanovski O, Nikolov IG, Joki N, et al. The calcimimetic R-568 retards uremia-enhanced vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient (apoE^{-/-}) mice. *Atherosclerosis* 2009; 205: 55-62.
3. Caudrillier A, Mentaverri R, Brazier M, Kamel S, Massy ZA. Calcium-sensing receptor as a potential modulator of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2010; 23: 17-22.
4. Molostvov G, James S, Fletcher S, et al. Extracellular calcium-sensing receptor is functionally expressed in human artery. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F946-55.
5. Alam MU, Kirton JP, Wilkinson FL, et al. Calcification is associated with loss of functional calcium-sensing receptor in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 260-8.