

FGF-23 È CAUSA DI IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA!



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

È ormai consolidato quanto l'insufficienza renale porti a un alterato ricambio calcio-fosforo e allo sviluppo di iperparatiroidismo secondario, con gravi conseguenze a carico soprattutto di due sistemi: quello scheletrico, per l'instaurarsi dell'osteodistrofia, e quello cardiocircolatorio, per lo sviluppo di calcificazioni ectopiche, con drammatici aumenti

della mortalità per eventi cardiovascolari. Da qui l'interesse a comprendere al meglio la fisiopatologia di tale fenomeno e le eventuali possibilità di cura e prevenzione.

In particolare, negli ultimi anni si è data notevole importanza allo studio dell'omeostasi del fosforo, in quanto i modelli in nostro possesso, a differenza di quelli per la regolazione del calcio, erano fortemente incompleti. I due principali regolatori noti, ossia PTH e vitamina D, essendo implicati in numerosi altri processi metabolici quali la regolazione della calcemia, della glicemia e del ciclo cellulare, non ne regolano infatti l'omeostasi in modo specifico, e questo risulta essere biologicamente poco vantaggioso (1). Nell'ambito della ricerca di ulteriori potenziali fattori, attraverso lo studio di forme ereditarie e acquisite di rachitismo caratterizzate da alterati valori di fosforemia e fosfaturia, è stata individuata in particolare una molecola, denominata successivamente FGF-23, il *Fibroblast-Growth-Factor 23*.

Nel corso degli ultimi anni sono stati pubblicati moltissimi studi preclinici e clinici sul ruolo del FGF-23 nella malattia renale (2) ma, fino al mese di Novembre 2011, rimaneva aperta una questione fondamentale: *FGF-23 è causa di patologia cardiovascolare o rappresenta semplicemente un "ennesimo" marker prognostico con un ruolo dubbio?*

Recentemente, è stato pubblicato un lavoro molto interessante su *Journal of Clinical Investigation* dal gruppo di Miami coordinato da Myles Wolf (3). In particolare, gli Autori hanno dimostrato come nei pazienti affetti da CKD (*Chronic Kidney Disease*) con livelli elevati di FGF-23 si riscontrasse maggiormente un quadro di ipertrofia ventricolare sinistra (LVH). Inoltre, è stato osservato che l'iniezione di FGF-23 sia intramiocardica che endovenosa induce LVH in un modello murino con funzione renale normale. Infine, in un modello di ratto con CKD, il trattamento con un antagonista del recettore del FGF riduce la LVH, senza alterazioni della pressione arteriosa.

Questi nuovi dati si sposano in maniera eccellente con i precedenti pubblicati nel 2008 dallo stesso gruppo, dove si osservava l'effetto di elevati livelli di FGF-23 sulla mortalità in pazienti che iniziavano la dialisi. In effetti, gli Autori dimostravano che i livelli aumentati di FGF-23 erano indipendentemente associati con la mortalità nei pazienti che iniziavano il trattamento emodialitico (4). In conclusione si può affermare che FGF-23 stia assumendo gradatamente una triplice valenza: *marker* precoce di iperparatiroidismo secondario, fattore prognostico in pazienti affetti da insufficienza renale e, non da ultimo, attore diretto nella patogenesi della malattia cardiovascolare di cui è affetta la maggior parte dei pazienti con CKD. Ulteriori studi sono necessari per stabilire se le strategie di controllo dell'omeostasi fosforica guidate dai livelli di FGF-23 possono essere di beneficio in pazienti affetti da insufficienza renale che hanno normale fosforemia e che quindi al momento non assumono alcuna terapia.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Cozzolino M. The calciotropic hormones PTH and vitamin D: from bone to blood vessels. *J Intern Med* 2011; Dec 28. doi 10.1111/J.1365-2796.2011.02501. x [epub ahead of print] PubMed PMID: 22211583.
2. Cozzolino M, Galassi A, Apetrii M, Covic A. What would we like to know, and what do we not know about fibroblast growth factor 23? *J Nephrol* 2011; 24 (6): 696-706.
3. Faul C, Amaral AP, Oskoueï B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011; 121 (11): 4393-408.
4. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359: 584-92.