



Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

ISSN: 1889-836X

msosah@hotmail.com

Sociedad Española de Investigación  
Ósea y del Metabolismo Mineral  
España

Olmos, JM; Hernández, JL

Insuficiencia renal crónica, calcificación vascular y sistema RNK/RANKL/OPG

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, vol. 8, núm. 4, diciembre, 2016, pp. 101-104

Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral  
Islas Canarias, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=360949106001>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Insuficiencia renal crónica, calcificación vascular y sistema RANK/RANKL/OPG

Olmos JM\*, Hernández JL

Departamento de Medicina Interna - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL - Universidad de Cantabria - Santander (España)

\*Correo electrónico: miromj@humv.es

**L**as complicaciones cardiovasculares constituyen uno de los problemas clínicos más importantes de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Se trata de procesos frecuentes que presentan una elevada morbilidad y mortalidad. Valga como ejemplo señalar que alrededor del 50% de los pacientes con ERC terminal fallecen por este motivo<sup>1</sup>.

Los pacientes renales presentan dos tipos de calcificaciones vasculares: la calcificación de la túnica media, también denominada esclerosis de Mönckeberg, en la que el mineral se deposita dentro de la capa de músculo liso, y la calcificación de la íntima, en la que el depósito de calcio se produce tras el acúmulo de colesterol bajo la monocapa endotelial dañada<sup>2</sup>. La calcificación de la túnica media, en donde se encuentran células del músculo liso vascular (CMLV) y fibras elásticas, no guarda relación con los niveles de colesterol ni con la existencia de placas de ateroma y provoca el endurecimiento y la disminución en la distensibilidad de las arterias. La calcificación aterosclerótica de la íntima puede darse también en pacientes con ERC. En estos casos, la calcificación de la íntima se asocia con el depósito subintimal de lípidos y lipoproteínas, que pueden estimular el desarrollo de respuestas inmunes, tanto innatas como adaptativas, induciendo a las células endoteliales y CMLV a expresar moléculas inflamatorias, lo que estimula la infiltración de monocitos/macrófagos. Como resultado, el aumento de la inflamación, los lípidos oxidados y la secreción de la matriz fibrosa en las lesiones ateroscleróticas aceleran aún más la calcificación vascular, que eventualmente conduce a la ruptura de la placa aterosclerótica<sup>1-3</sup>. En pacientes con ERC, tanto la calcificación intimal aterosclerótica como la calcificación de la túnica media, independiente de la aterosclerosis, se asocian con un aumento de la mortalidad cardiovascular en comparación con la de los pacientes con ERC que no la presentan<sup>4</sup>.

Inicialmente se consideró como un trastorno secundario al depósito pasivo de calcio y fósforo en la pared vascular. Sin embargo, más recientemente se ha señalado que la calcificación vascular sería un proceso perfectamente regulado mediante el cual las células del músculo liso vascular (CMLV) experimentan cambios moleculares y

fenotípicos por los que adquieren algunas de las funciones que caracterizan a las células de estirpe osteo-condrocitaria<sup>1,2</sup>, y que conducen a la liberación por las CMLV de estructuras vesiculares que contienen hidroxipatita<sup>5</sup>. En este proceso de “transdiferenciación osteo-condrocitaria” intervenirían distintos factores implicados en la diferenciación de las células óseas, como el Runx2, las proteínas morfogénicas óseas (BMPs), el sistema RANK/RANKL/OPG o la vía Wnt. Por otra parte, en pacientes con ERC y en modelos animales de esta enfermedad, el aumento de la calcificación vascular se acompaña de una reducción de la masa ósea, lo que sugiere que las señales que intervienen en la mineralización del hueso y de la pared vascular podrían comportarse de modo distinto en función del microambiente tisular en donde actúen<sup>6,7</sup>.

La ERC se caracteriza por producir cambios en el metabolismo óseo que, además de ser perjudiciales para el esqueleto –osteodistrofia renal–, favorecen la calcificación de los tejidos blandos y de los vasos. La hipercalcemia e hiperfosfatemia, el hiperparatiroidismo, el aumento del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), el aumento del estrés oxidativo y la disminución de los inhibidores de la calcificación como fetuina-A y pirofosfatos podrían desempeñar un papel en el proceso de calcificación vascular<sup>1,2,6,7</sup>.

La hiperfosfatemia, y también la hipercalcemia, son dos de los principales factores asociados con el desarrollo de la calcificación vascular en la ERC<sup>8</sup>. La dieta con alto contenido de fósforo aumenta la calcificación vascular y reduce la masa ósea en ratas con insuficiencia renal crónica. Por otra parte, los tratamientos con alto contenido de calcio y/o fosfato inducen la calcificación de las CMLV en animales de experimentación. A pesar de que todavía no se conocen con exactitud los mecanismos implicados en este proceso, se ha señalado que la hiperfosfatemia induce la calcificación vascular favoreciendo en las CMLV la expresión de factores osteogénicos como el Runx2 o la BMP2<sup>9,10</sup>. Algunos autores han demostrado que, a diferencia de los vasos normales, las arterias de los pacientes con ERC expresan Runx2<sup>1,2,9,10</sup>. Por otra parte, el suero urémico aumenta la expresión de Runx2 y la calcificación de las CVML. Además, la hiperfosfatemia activa la

vía Wnt, favoreciendo la translocación de  $\beta$ -catenina en el núcleo de las células del músculo liso, estimulando con ello la expresión de genes diana directos tales como ciclina D1, axina 2 y VCAN/versican<sup>10</sup>. Finalmente, la hiperfosfatemia también aumenta los niveles de FGF23, que, junto con su co-receptor klotho, podrían desempeñar un papel patogénico en la calcificación arterial y en la alteración de la mineralización esquelética<sup>11</sup>. El papel de la PTH también es complejo. En los pacientes sometidos a hemodiálisis, el aumento de PTH se asocia con la existencia de calcificación vascular y, en ratas con insuficiencia renal, tanto la calcificación aórtica como la pérdida de masa ósea se asocia con el aumento de fósforo y PTH<sup>12</sup>. Sin embargo, en otros estudios se ha señalado que la PTH no es capaz de inducir directamente la calcificación vascular, sino que tendría un efecto sinérgico con el fosfato, que guardaría relación con el aumento de la actividad osteoclástica y del remodelado óseo que esta hormona determina. Este aumento del remodelado óseo favorece la salida de calcio y fósforo desde el hueso, estimulando por tanto la calcificación vascular, y es uno de los factores determinantes de una de las formas más frecuentes de osteodistrofia renal, la osteopatía con alto remodelado o hiperparatiroidismo secundario. En otras ocasiones, como sucede con el hueso adinámico, el bajo remodelado óseo determina una alteración en la formación y mineralización ósea, con la consiguiente menor utilización del exceso de calcio y fósforo, lo que favorece también la calcificación vascular<sup>13,14</sup>.

El incremento del estrés oxidativo que se observa en los pacientes con ERC, también estaría estrechamente asociado con el desarrollo de la calcificación vascular. Al igual que sucede con la hiperfosfatemia, este efecto estaría mediado a través de la expresión de Runx2 en las CMLV<sup>15</sup>. Además, en un reciente estudio llevado a cabo en mujeres postmenopáusicas, se comprobó que el aumento del estrés oxidativo se asociaba con un mayor riesgo de fractura de cadera, lo que sugiere que, existiría una relación inversa entre el estrés oxidativo y el metabolismo mineral<sup>15</sup>.

Junto con el aumento de los niveles de calcio y fósforo, la disminución de algunos de los inhibidores de la calcificación, como la fetuina-A y el pirofosfato, que se observa en la ERC, puede contribuir al aumento de la calcificación vascular en estos pacientes<sup>1,2,6</sup>.

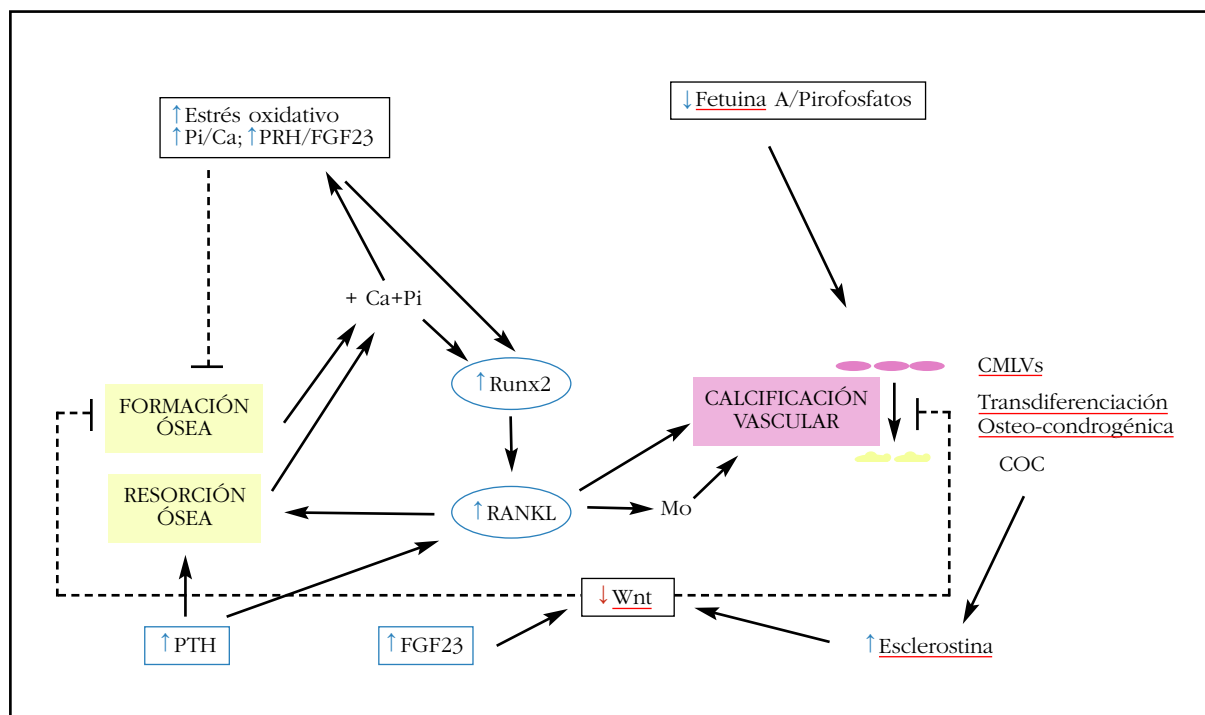
En este número de la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, Martínez Arias y cols.<sup>16</sup> analizan los efectos del sistema RANK/RANKL/OPG sobre la desmineralización ósea y la calcificación vascular en la ERC. Estos autores, utilizando dos modelos de calcificación vascular –*in vivo* e *in vitro*–, comprueban que las ratas con insuficiencia renal crónica y dieta alta en fósforo presentan un descenso en la densidad mineral ósea, junto con calcificaciones aórticas que se acompañan de un aumento en la expresión génica de RANKL y una disminución de OPG. En la tibia de estos animales aumentó tanto la expresión de RANKL como

de OPG, aunque el aumento de OPG ocurrió en fases más tempranas. En las CMLV, la adición de suero urémico y medio calcificante indujo un incremento del contenido de calcio y de la expresión de RANKL y OPG, mientras que la adición de OPG y el silenciamiento de RANK inhibieron este fenómeno. Por tanto, los resultados de estos autores confirman la participación del eje RANK/RANKL/OPG en el proceso de calcificación vascular, y probablemente también en la pérdida de masa ósea que acompaña a la ERC, y abre las puertas a nuevas vías de investigación en esta área.

Tal y como comentan los autores<sup>16</sup>, existen numerosas evidencias científicas que relacionan el sistema RANK/RANKL/OPG con las calcificaciones vasculares<sup>1,2,7,16-20</sup>. La primera deriva del estudio con ratones nulos para OPG llevado a cabo hace algunos años por Bucay y cols.<sup>17</sup>, quienes demostraron que los ratones deficientes en OPG presentaban calcificaciones vasculares, así como una disminución intensa de la densidad mineral ósea (DMO) y una alta incidencia de fracturas. Posteriormente se observó que el tratamiento con OPG recombinante reducía significativamente la calcificación vascular en ratones deficientes en receptores de LDL<sup>18</sup>. Por otra parte, los estudios llevados a cabo en pacientes con ERC indican que los niveles de RANKL y OPG aumentan conforme lo hacen los de PTH y fosfato, habiéndose señalado a su vez, que el aumento de Runx2 aumenta la expresión de RANKL en las CMLV. En modelos animales, el aumento del RANKL induce una pérdida de masa ósea y calcificación vascular, mientras que la adición de OPG ejerce el efecto contrario. La vía por la que el RANKL promovería la calcificación sería a través de la unión a su receptor RANK, con la consecuente activación de la vía alternativa de NF- $\kappa$ B y de las proteínas morfogénicas óseas 2 y 4 (BMP2 y BMP4), favoreciendo de esta forma la transición osteogénica de las células musculares lisas<sup>1,2,19,20</sup>. Por otra parte, el RANKL podría actuar también de un modo indirecto al estimular la liberación de citoquinas procalcificantes por los macrófagos.

Finalmente, y como cabría esperar, la vía Wnt también parece estar implicada en este proceso. Ya hemos comentado que la hiperfosfatemia activaría esta vía en las CMLV<sup>10</sup>. Por otra parte, la expresión de esclerostina aumenta en las arterias con calcificación vascular. Los niveles de esclerostina y de otros inhibidores de la vía Wnt, como el Dickkopf-1 (DKK1) o el receptor soluble del Frizzled (SFR), aumentan conforme se deteriora la función renal y se correlacionan inversamente con los parámetros histológicos de remodelado óseo y con el número y función de los osteoblastos<sup>21,22</sup>. Recientemente se ha señalado que el aumento de FGF23, que acompaña al deterioro de la función renal, también podría actuar inhibiendo este sistema<sup>11</sup>. Por tanto, la esclerostina y otros inhibidores del sistema Wnt, liberados al medio desde los vasos podría actuar deteriorando la estructura ósea y retardando el proceso de mineralización.

Figura 1. Regulación de la calcificación vascular en la enfermedad renal crónica



Pi: fósforo; Ca: calcio; Mo: monocitos-macrófagos; CMLVs: células musculares lisas vasculares; COC: células osteo-condrocitárias.

Estas alteraciones, junto con las del sistema RANK/RANKL/OPG, la hiperfosfatemia y otros factores que hemos comentado, podrían ayudarnos a comprender la compleja relación que existe entre la calcificación vascular y la pérdida de masa ósea y aumento de fracturas que presentan los pacientes con ERC (Figura 1).

## Bibliografía

- Estas alteraciones, junto con las del sistema RANK/RANKL/OPG, la hiperfosfatemia y otros factores que hemos comentado, podrían ayudarnos a comprender la compleja relación que existe entre la calcificación vascular y la pérdida de masa ósea y aumento de fracturas que presentan los pacientes con ERC (Figura 1).
- ### Bibliografía
- Byon CH, Chen Y. Molecular Mechanisms of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: The Link between Bone and the Vasculature. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13:206-15.
  - Lu KC, Wu CC, Yen JF, Liu WC. Vascular calcification and renal bone disorders. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014:637065.
  - Harper E, Forde H, Davenport C, Rochfort KD, Smith D, Cummins PM. Vascular calcification in type-2 diabetes and cardiovascular disease: Integrative roles for OPG, RANKL and TRAIL. *Vascul Pharmacol*. 2016; 82:30-40.
  - London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(9): 1731-40.
  - Reynolds JL, Joannides AJ, ↑ JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2857-67.
  - Zheng CM, Zheng JQ, Wu CC, Lu CL, Shyu JF, Yung-Ho H, et al. Bone loss in chronic kidney disease: Quantity or quality?. *Bone*. 2016;87:57-70.
  - Cannata-Andia JB, Roman-García P, Hruska K. The connections between vascular calcification and bone health. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3429-36.
  - Mathew S, Tustison KS, Sugatani T, Chaudhary LR, Rifas L, Hruska KA. The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1092-105.
  - Mikhaylova L, Malmquist J, Murminkaya M. Regulation of in vitro vascular calcification by BMP4, VEGF and Wnt3a. *Calcif Tissue Int*. 2007;81:372-81.
  - Martínez-Moreno JM, Muñoz-Castañeda JR, Herencia C, Oca AM, Estepa JC, Canalejo R, et al. In vascular smooth muscle cells paricalcitol prevents phosphate-induced Wnt/β-catenin activation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;303:F1136-44.
  - Carrillo-López N, Panizo S, Alonso-Montes C, Román-García P, Rodríguez I, Martínez-Salgado C, et al. Direct inhibition of osteoblastic Wnt pathway by fibroblast growth factor 23 contributes to bone loss in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016;90:77-89.
  - Huang JC, Sakata T, Pfeleger LL, Bencsik M, Halloran BP, Bikle DD, et al. PTH differentially regulates expression of RANKL and OPG. *J Bone Miner Res*. 2004;19:235-244.
  - Coen G, Ballanti C, Mantella D, Manni M, Lippi B, Pierantozzi A, et al. Bone turnover, osteopenia and vascular calcifications in hemodialysis patients. A histomorphometric and multislice CT study. *Am J Nephrol*. 2009;29:145-52.
  - Gracioli FG, Neves KR, dos Reis LM, Gracioli RG, Noronha IL, Moysés RM, et al. Phosphorus overload and PTH induce aortic expression of Runx2 in experimental uraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1416-21.
  - Byon CH, Javed A, Dai Q, Kappes JC, Clemens TL, Darley-Usmar VM, et al. Oxidative stress induces vascular calcification through modulation of the osteogenic transcription factor Runx2 by AKT signaling. *J Biol Chem*. 2008;283:15319-27.
  - Martínez-Arias L, Solache Berrocal G, Panizo García S, Carrillo López N, Avella Llano N, Quirós Caso C, et al.

- Efecto del sistema RANK/RANKL/OPG sobre la desmineralización ósea y la calcificación vascular en la enfermedad renal crónica. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2016;8(4):105-114.
17. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 1998;12:1260-8.
  18. Orita Y, Yamamoto H, Kohno N, Sugihara M, Honda H, Kawamata S, et al. Role of osteoprotegerin in arterial calcification: development of new animal model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:2058-64.
  19. Panizo S, Cardus A, Encinas M, Parisi E, Valcheva P, López-Ongil S, et al. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway. *Circ Res.* 2009;104:1041-8.
  20. Osako MK, Nakagami H, Shimamura M, Koriyama H, Nakagami F, Shimizu H, et al. Cross-talk of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand signaling with renin-angiotensin system in vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:1287-96.
  21. Cejka D, Herberth J, Branscum AJ, Fardo DW, Monier-Faugere MC, Diarra D, et al. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:877-82.
  22. Ferreira JC, Ferrari GO, Neves KR, Cavallari RT, Dominguez WV, Dos Reis LM, et al. Effects of dietary phosphate on adynamic bone disease in rats with chronic kidney disease--role of sclerostin?. *PLoS One.* 2013;8(11):e79721.