

# Intervista a Vincenzo Savica



Prof. Vincenzo Savica  
Unità Operativa Complessa  
di Nefrologia e Dialisi  
Cattedra di Nefrologia  
Università di Messina  
Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti  
Papardo-Piemonte, Messina  
visavica@tin.it

*Nel Centro ove presti attività qual è la percentuale di pazienti monitorati per CKD-MBD stadio 3-5 e quali marker biologici usi a tal fine?*

50 % - Ca, P, PTH, vit D.

*Nel Centro ove presti attività pratici il dosaggio della 25(OH)D e/o della 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>?*

*Se sì, in quale tipo di paziente e in quale percentuale? Se no, perché ritieni di non doverla praticare?*

70 %.

*Applichi la correzione di 25(OH)D in caso di carenza? Perché, con quale protocollo e in quale tipo di paziente?*

No.

*Nel Centro ove presti attività in quale percentuale o in quali casi clinici particolari pratici la biopsia ossea?*

No.

*Nel Centro ove presti attività in quale percentuale e in quali stadi di CKD usi indagini strumentali per la ricerca delle calcificazioni vascolari? Quali indagini utilizzi?*

Stadio 3-4-5 - RX Colonna L-S nelle varie proiezioni, Rx mani con tecnica mammografica, EcoDoppler aorta e vasi.

*Nel Centro ove presti attività qual è la percentuale di pazienti in trattamento sostitutivo che resta nel range di normalità (secondo le linee guida SIN) per Ca, P e PTH?*

25%.

*Nel Centro ove presti attività qual è la percentuale dei vari chelanti usati per ricercare il controllo del Ca-P nei pazienti in trattamento sostitutivo (anche in off-label treatment)?*

95% Sevelamer, 5% Lantanio.

*Nel Centro ove presti attività quale è la percentuale di pazienti in CKD 3-5 sottoposta a dieta ipoproteica per il controllo della iperfosforemia?*

100 %

*Nel Centro ove presti attività quale percentuale di pazienti in trattamento sostitutivo che assumono vit-D o analoghi, calciomimetico, o entrambi?*

80%.

*Ancora oggi il fosforo è, nell'immaginario collettivo, un composto sano e prezioso. Molti prodotti alimentari, specie quelli dedicati all'infanzia, recano, scritte del tipo: "premia la salute perché ad alto contenuto di fosforo...", viceversa nel nostro ambito le nozioni sono assai diverse! Per aprire l'intervista ti chiedo cosa ne pensi? Cosa mi dici sul fosforo oggi?*

Quanto da te detto è vero ma, oggi, a mio giudizio, alla luce delle conoscenze ottenute in ambito nefrologico, bisogna rivedere le affermazioni che attribuivano al fosforo un ruolo solamente benefico. A mio giudizio bisogna sposare una teoria *fosforocentrica* considerando che, oggi, come ha indicato Giachelli, il fosforo svolge il ruolo di primo attore nel determinismo della "ossificazione" delle fibrocellule muscolari lisce arte-

riose (1, 2). Il fosforo, mediante co-trasportatori sodio dipendenti viene veicolato all'interno delle fibrocellule muscolari lisce dove, attraverso due vie, promuove la cristallizzazione della matrice con conseguente "ossificazione" della cellula. Il calcio invece agisce in altra maniera determinando la stimolazione dell'espressione di RNA nei confronti dei co-trasportatori. In conseguenza di tale meccanismo se aumenta il numero di co-trasportatori del fosforo aumenterà anche la quantità di fosforo che entra nelle cellule promuovendosi così "l'ossificazione" delle fibrocellule muscolari lisce arteriose. Pertanto, in sintesi può valere l'aforisma "*più fosforo sierico più calcificazioni, più calcio sierico più cotrasportatori del fosforo*".

*Allora il fosforo è da considerarsi un elemento sempre utile?*

Direi proprio di no. Sappiamo che il fosforo è coinvolto in almeno un milione di step metabolici per lo più energetici ma, sappiamo, anche da molto tempo, che è un elemento capace di determinare effetti negativi allorché supera i valori in atto ritenuti costituire il range di normalità; tale range di "normalità", alla luce della attuale letteratura scientifica dovrà essere rideterminato (3).

*In proposito, le precedenti linee K/DOQI ci hanno indicato, in passato, un valore target di fosforemia da perseguire in emodialisi pari a 5,5 mg/dL; le attuali lo indicano pari a 5 mg/dL. In varie occasioni congressuali ti ho sentito avanzare delle perplessità in merito.*

Kestembaun (4) ha mostrato una correlazione tra rischio di calcificazioni e fosforemia in emodialisi sin da un valore di fosforemia pari a 3,5 mg/dL e pertanto, a mio giudizio, il target ideale dovrebbe essere considerato più basso di quello proposto dalle attuali linee guida. Inoltre quello che potrebbe valere in emodialisi non sembra valere per i pazienti affetti da CKD in trattamento conservativo ove persiste ancora una eliminazione renale di fosforo. Probabilmente si dovranno considerare range e target di fosforemia differenti per ognuna di queste due diverse condizioni cliniche (3).

*C'è una evidente contraddizione di base tra i consigli delle varie linee guida sui target di fosforemia consigliati e quanto andiamo prescrivendo e consigliando ai pazienti uremici in trattamento dialitico. Sei d'accordo?*

Sì. Ti ringrazio per l'opportunità di portare a conoscenza dei colleghi in cosa dovremmo migliorarci. Il fosforo giunge al nostro organismo attraverso l'assunzione alimentare delle proteine. Ogni grammo di proteine ne

produce circa 13,33 mg. In tale evidenza sta il nocciolo e la contraddizione del problema nutrizionale del paziente in dialisi. Infatti, se da un lato siamo portati a suggerire a tali pazienti di assumere una quantità di fosforo pari a 800 mg/die, dall'altro consigliamo regolarmente a tali pazienti di assumere una quantità di proteine non inferiore a 1,2 g/kg/die. La contraddizione sta nel fatto che con una dieta che contiene 1,2 gr. di proteine per kg di peso corporeo si vengono ad assumere circa 1450 mg di fosforo/die, mentre una dieta contenente 800 mg/die di fosforo non può contenere più di 0,6 gr di proteine per kg di peso corporeo pro die: tale stato di cose espone i pazienti al rischio di malnutrizione proteica. Inoltre quanto sopra ci indica il perché, negli uremici in dialisi, si deve ricorrere anche all'uso dei chelanti del fosforo, con una preferenza per quelli privi di alluminio, calcio e Mg. Ritenere che l'apporto di fosforo all'organismo sia veicolato esclusivamente dalle proteine della dieta è riduttivo. Infatti il fosforo è presente anche in bevande (5, 6) sotto forma di acido fosforico e derivati e in alimenti conservati che contengono polifosfati. Anche ciò va tenuto in considerazione quando si confeziona una dieta e/o si danno suggerimenti dietetici ai pazienti nefropatici.

*A proposito della chelazione del fosforo quando pensi che sia opportuno iniziare tale trattamento per i pazienti in CKD?*

Per ottenere gli effetti positivi sperati sul metabolismo osseo, a mio giudizio, è necessario iniziare la terapia con chelanti, meglio se privi di alluminio, calcio e magnesio, sin da quando il GFR si riduce al di sotto di 60 ml/m', ovviamente con un dosaggio opportunamente modulato e possibilmente personalizzato del chelante da usare. In tal senso mi sento di poter spezzare una lancia in più a favore di ciò perché siamo stati in grado di dimostrare che per un GFR inferiore a 60 ml/m' comincia a comparire una secrezione salivare di fosforo, come se l'insufficienza renale oltre un certo grado attivi l'eliminazione del fosforo dalle ghiandole salivari che assumerebbero un ruolo vicariante in tal senso (7).

*Recentemente tu hai parlato di un nuovo chelante del fosforo, il chitosano. Puoi dirci di più sulla possibilità di avere una nuova arma per chelare il fosforo nei pazienti con CKD?*

Proprio alle ghiandole salivari ho fatto riferimento e, per risponderti, è necessario considerare che, fisiologicamente, le ghiandole salivari quotidianamente secernono circa 1500 mL di saliva e che la loro struttura anatomica ma anche la loro funzionalità sono alquanto simili a

quelle del nefrone (8). Sono partito da questa evidenza per appurare che le ghiandole salivari nel soggetto normale secernono fosforo (oltre ad altri elettroliti). Tradurre quindi la cosa ai soggetti nefropatici, siano essi emodializzati che in trattamento conservativo, è stato un tutt'uno così che è stato possibile dimostrare che, in tali pazienti, la secrezione salivare di fosforo è aumentata e che essa è in rapporto alla progressiva riduzione del GFR (9, 10). Una nuova finestra sembra, quindi, venire ad aprirsi, come già detto precedentemente, sulla possibile azione vicariante delle ghiandole salivari nell'escrezione-secrezione del fosforo ma anche su una possibile utilizzazione terapeutica attraverso un device che si opponga all'assorbimento gastrointestinale del fosforo contenuto nella stessa saliva. Pertanto si è pensato a un chewing-gum contenente un chelante del fosforo capace di intrappolare il fosforo evitandone il suo assorbimento gastroenterico. La scelta è caduta su un polimero, il chitosano, noto per il suo uso ad elevati dosaggi nelle diete dimagranti in quanto capace di legare i lipidi.

Il chitosano è un polimero naturale derivato dal guscio dei crostacei e ottenuto industrialmente dalla deacetilazione della chitina; è una sostanza biocompatibile, che non viene degradata dagli enzimi digestivi, con una struttura simile alla cellulosa. Studi *in vitro* con RM da noi condotti per valutare la sua capacità fosfo-chelante, ci hanno permesso di dimostrare che il chitosano ha una capacità legante il fosforo del 33% a pH 6,5 e del 50% a pH 6,5 (11). Ancora una volta il passaggio dagli studi *in vitro* a quelli *in vivo* è stato d'obbligo provando un chewing-gum contenente 20 mg di chitosano in una coorte di pazienti emodializzati. I pazienti volontari e consenzienti, fuori dal range di fosforemia suggerito dalle linee guida pur se in trattamento con una dose di Sevelamer idrocloruro compresa tra 3200 e 4800 mg/die, sono stati invitati a "masticare" il chewing-gum contenente 20 mg di chitosano due volte al dì continuando il trattamento con Sevelamer idrocloruro. La secrezione salivare di fosforo variava da una quantità basale di 73,21±19,19 mg/dL a 52,02±12,89 e 33,19±6,53 mg/dL rispettivamente dopo la prima e la seconda settimana d'uso del chewing-gum per riportarsi ai valori basali dopo 30 giorni dalla sospensione dell'uso dello stesso chewing-gum. Anche la fosforemia si riduceva passando da un valore basale di 7,60±0,91 mg/dL a 5,38±0,81 mg/dL e 5,25±0,89 mg/dL, rispettivamente dopo la prima e la seconda settimana d'uso del chewing-gum, per poi ritornare ai valori di base dopo 30 giorni dalla sospensione del chewing-gum (11).

## Bibliografia

1. Giachelli CM. Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (Suppl 4): S300-4.
2. Savica V, Bellinghieri G, Santoro D. Phosphorus-related mechanisms of vascular calcification. *Arch Intern Med* 2007; 167 (21): 2368.
3. Savica V, Bellinghieri G, Santoro D. It is time to modify the target range for serum phosphorus levels in chronic kidney disease (CKD)? *J Ren Nutr* 2010; 20 (2): 65.
4. Kestembaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 520-8.
5. Savica V, Calò LA, Monardo P, Caldarera R, Cavaleri A, Santoro D, Muraca U, Mallamace A, Bellinghieri G. High phosphate content beverages in dialysis patients: relevance for hyperphosphatemia and cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18 (8): 39-40.
6. Savica V, Calò LA, Monardo P, Santoro D, Mallamace A, Muraca U, Bellinghieri G. Salivary phosphorus and phosphate content of beverages: implications for the treatment of uremic hyperphosphatemia. *J Ren Nutr* 2009; 19 (1): 69-72.
7. Savica V, Calò L, Santoro D, Monardo P, Granata A, Bellinghieri G. Salivary phosphate secretion in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2008; 18 (1): 87-90.
8. Savica V, Calò LA, Santoro D, Monardo P, Santoro G, Muraca U, Davis PA, Bellinghieri G. Salivary glands: a new player in phosphorus metabolism. *J Ren Nutr* 2011; 21 (1): 39-42.
9. Savica V, Calò LA, Caldarera R, Cavaleri A, Granata A, Santoro D, Savica R, Muraca U, Mallamace A, Bellinghieri G. Phosphate salivary secretion in hemodialysis patients: implications for the treatment of hyperphosphatemia. *Nephron Physiol* 2007; 105 (3): 52-5.
10. Savica V, Calò LA, Granata A, Caldarera R, Cavaleri A, Santoro D, Monardo P, Savica R, Muraca U, Bellinghieri G. A new approach to the evaluation of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2007; 68 (4): 216-21.
11. Savica V, Calò LA, Monardo P, Davis PA, Granata A, Santoro D, Savica R, Musolino R, Comelli MC, Bellinghieri G. Salivary phosphate-binding chewing gum reduces hyperphosphatemia in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (3): 639-44.