

# Insufficienza renale cronica di medio grado ed escrezione urinaria di alluminio e fosforo dopo carico farmacologico acuto

B. Di Iorio<sup>1</sup>, V. Terracciano<sup>1</sup>, A. Bruno<sup>2</sup>, G. Cosentino<sup>3</sup>, D. Papaleo<sup>3</sup>, F. Smilari<sup>2</sup>,  
V. Bellizzi, C. Altieri, G. Gaudiano

<sup>1</sup>U.O. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Lauria (Pz)

<sup>2</sup>Laboratorio Analisi Chimiche, Castrovillari (Cs)

<sup>3</sup>Laboratorio di Analisi, Ospedale di Lauria

**I**l problema alluminio (Al) nasce negli anni '70 quando un gruppo di ricercatori di Denver dimostrò la presenza di elevate concentrazioni di Al nella sostanza grigia cerebrale di uremici in dialisi in cui si era manifestato un quadro clinico particolare di encefalopatia progressiva.

Nell'organismo umano, in condizioni fisiologiche, il contenuto totale di Al non supera i 30 mg e, poiché il rene rappresenta praticamente l'unico organo escretore, nel paziente uremico si verifica un accumulo progressivo che può raggiungere anche i 3 grammi. Tale deposito interessa una vasta gamma di organi: osso, encefalo, midollo osseo, muscoli, articolazioni, apparato gastroenterico, miocardio, polmoni, cute, fegato.

Pur nell'ambito di questa ampia distribuzione, i distretti dove l'accumulo di Al configura quadri anatomoclinici attualmente ben definiti sono:

1. L'apparato scheletrico;
2. Il sistema nervoso centrale;
3. Il sistema emopoietico.

L'apporto medio di Al con gli alimenti e con l'acqua è di circa 24-36 mg/die (ma vi sono anche lavori che forniscono stime inferiori, dell'ordine di 3-5 mg). Solo una piccolissima parte della quantità ingerita viene assorbita, circa 15-30 mcg. Vari fattori possono influenzare l'assorbimento gastro-enterico di Al: il PTH, la vitamina D, altri oligoelementi quali il fluoro, e metalli quali il ferro, e, infine, diversi costituenti della dieta quali il citrato, il lattato, l'ascorbato, l'acido malico, l'ossalato (1-5). Ma, soprattutto, sono importanti le caratteristiche chimico-fisiche di Al: esso è presente, a pH 4.2, in forma libera, assorbibile 100-1000 volte più che a pH 6.2-8.1. Ciò significa che l'assorbimento di Al è favorito dal pH acido, fisiologico, del tratto gastroenterico prossimale (1-5). Abbiamo già

dimostrato che la riduzione farmacologica dell'acidità gastrica induce una minore escrezione urinaria di Al in soggetti normali (6-8), ma non in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) (8-10). Se si aumenta l'introduzione orale di Al con un carico addizionale di 1-3 g/die, anche nei normali il bilancio di Al diventa positivo (11). Già Sarszegi et al recentemente hanno dimostrato che, in pazienti con moderata o severa IRC, l'assorbimento di Al è protratto, causando elevati livelli sierici per un tempo prolungato (12). Perciò, l'assunzione cronica di cibi o, soprattutto, di farmaci contenenti Al può essere alla base di una tossicità da Al, già in una condizione di IRC moderata (12,13). Comunque, nei pazienti con IRC di grado iniziale-medio è stato poco investigato questo aspetto, nonostante l'uso regolare di Idrossido di Alluminio -Al(OH)<sub>3</sub>, almeno nel passato.



**TABELLA I - DATI BASALI DELLO STUDIO NELLA POPOLAZIONE CONTROLLO E NEI PAZIENTI CON IRC DI MEDIO GRADO**

	Controlli (n=10)	IRC (n=12)	P
Al-s (mcg/L)	5.5 ± 2.12	9.5 ± 0.7	0.0000
Cl-Al	4.1 ± 1.1	2.05 ± 1.5	0.0018
Al-u/Cr-u	0.412 ± 0.046	0.046 ± 0.042	0.0000
Fe-Al (%)	0.043 ± 0.059	0.215 ± 0.264	0.0014
Al-u (mcg/min)	0.086 ± 0.036	0.129 ± 0.05	0.0345
P-s (mg/dl)	3.35 ± 0.54	4.46 ± 1.42	0.0305
Fe-P (%)	0.14 ± 0.029	0.523 ± 0.11	0.0000
P-u (mg/min)	0.65 ± 0.18	0.33 ± 0.14	0.0000

Scopo del lavoro è la valutazione delle variazioni sieriche ed urinarie di Al indotte da un carico acuto di Al(OH)<sub>3</sub> nei pazienti con IRC iniziale.

Abbiamo anche valutato le variazioni sieriche ed urinarie dei fosfati (P), indotte dal ridotto assorbimento intestinale per l'uso del chelante (14).

## Materiali e metodi

Abbiamo studiato un gruppo di 10 volontari sani (5 M, 5 F, età media ± DS: 38.45 ± 11 anni, clearance creatinina: 120 ± 10 ml/min) ed un gruppo di 12 pazienti con IRC (6 M, 6 F, 42.32 ± 10.22 anni, ClCr: 40.4 ± 8.8 ml/min, range: 60-30 ml/min). Per quattro settimane consecutive, tutti i soggetti hanno seguito una dieta normocalorica, adeguata all'età e al peso corporeo e bilanciata nella composizione (proteine: 1 g/kg pc/die, carboidrati e lipidi in quota equivalente, rispettivamente, al 67-70% ed al 30-35% del restante contenuto calorico). Non sono stati somministrati farmaci contenenti Al. Dei pazienti con IRC, 5 erano affetti da glomerulopatie, 4 da nefroangiosclerosi e 3 da nefropatie interstiziali. Tutti i pazienti erano, al momento dello studio, senza patologie acute in atto, con peso stabile e con volume urinario senza particolari variazioni nei tre mesi precedenti (dati ricavati dai controlli ambulatoriali). Infine, tutti presentavano una proteinuria inferiore a 1 g/24 h, che costituiva il limite di esclusione dallo

studio. Alla fine della quarta settimana, sono stati raccolti campioni di sangue e dell'urina di 24 h. È stato effettuato il dosaggio di protidemia totale, albuminemia e PTH nei due gruppi, che non ha mostrato differenze statistiche significative. Poi, dopo che sia i soggetti controllo (C) che i pazienti (IRC) hanno assunto 2 g di Al(OH)<sub>3</sub> *per os* a digiuno, sono state effettuate campionature di urina e siero ai tempi: 0,1,2,3,4,8,12,16,24 ore. Su tutti i prelievi di siero (s) e di urina (u) sono stati dosati: Al, Cr e P. La determinazione di Al è stata effettuata mediante spettrometro elettrotermico ad assorbimento atomico (mod. Spectra 30), presso il Laboratorio di Analisi Chimiche della A.S.L. di Castrovillari (CS). Questo Laboratorio partecipa al programma di controllo di qualità, tenuto, su scala nazionale, dall'Istituto Superiore di Sanità. In tutte le varie fasi della procedura analitica, è stata adottata ogni precauzione atta ad evitare contaminazioni da alluminio estraneo, quali: l'uso di acqua ultrapura, di reagenti ad elevato grado di purezza e di materiale plastico, il risciacquo di tutto il materiale di laboratorio con soluzione di acido nitrico al 10%, lo scarto di reagenti e contenitori sospetti di contaminazione da Al, riduzione al minimo indispensabile di ogni manipolazione dei campioni ed, infine, valutazione in parallelo di "bianchi". Cr e P sono stati misurati mediante autoanalyzer (Hitachi mod. 704, Boehringer Mannheim, Ger-

mania).

La valutazione statistica è stata effettuata mediante l'analisi della varianza ed il test t di Student per dati appaiati e non.

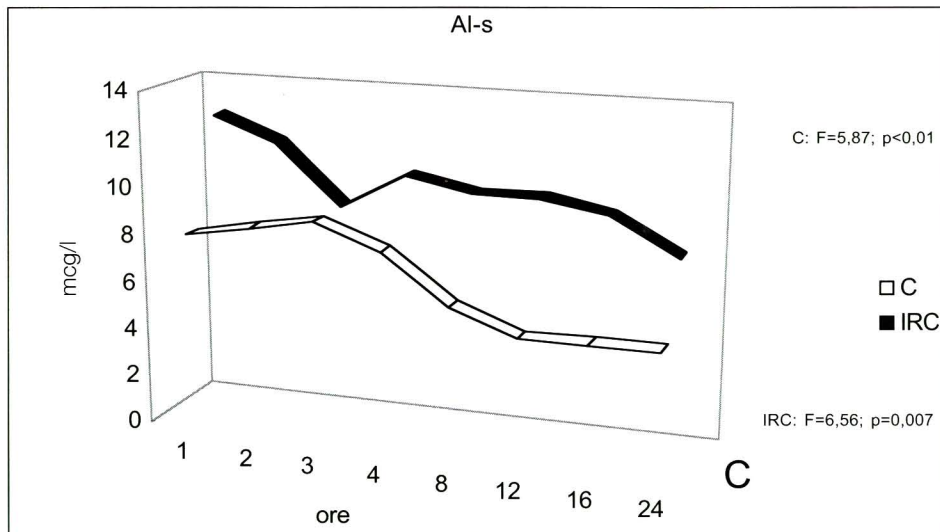
## Risultati

La Tabella I mostra i dati basali dello studio nelle due popolazioni: i pazienti con IRC mostrano livelli sierici di Al significativamente più alti (9.5 ± 0.7 mcg/L), una Cl-Al significativamente più bassa (2.01 ± 1.1 ml/min), un rapporto urinario Al/Cr più basso (0.046 ± 0.042), un'escrezione frazionata di Al più alta (0.129 ± 0.05), un'escrezione urinaria minutata di Al più alta (0.129 ± 0.05 mcg/min), livelli sierici di P più alti (4.46 ± mg/dl), un'escrezione frazionata di P più alta (0.523 ± 0.11) e un'escrezione urinaria minutata di P più bassa (0.33 ± 0.14 mg/min).

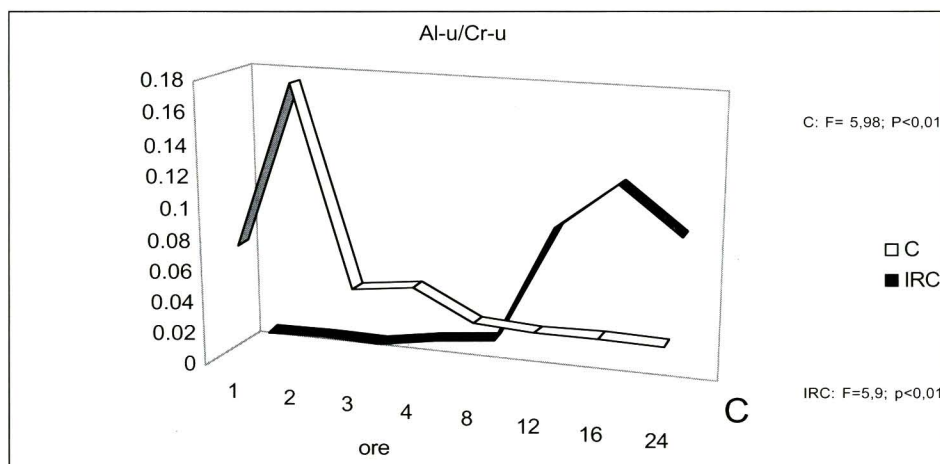
La Figura 1 mostra i livelli sierici di Al (mcg/L) dopo l'assunzione di 2 g di idrossido di Al *per os*: nei controlli vi è un lento aumento dei livelli sierici fino alla terza ora e poi un lento decremento e un plateau dopo la dodicesima ora (F=5.87, p<0.01); invece in IRC vi è la presenza di un doppio picco ematico dopo la prima ora e verso l'ottava ora con un lento decremento che inizia dopo la sedicesima ora (F=6.56, p=0.007).

La Figura 2 mostra il rapporto urinario Al/Cr: nei controlli vi è un picco nella seconda ora e un rapido ritorno

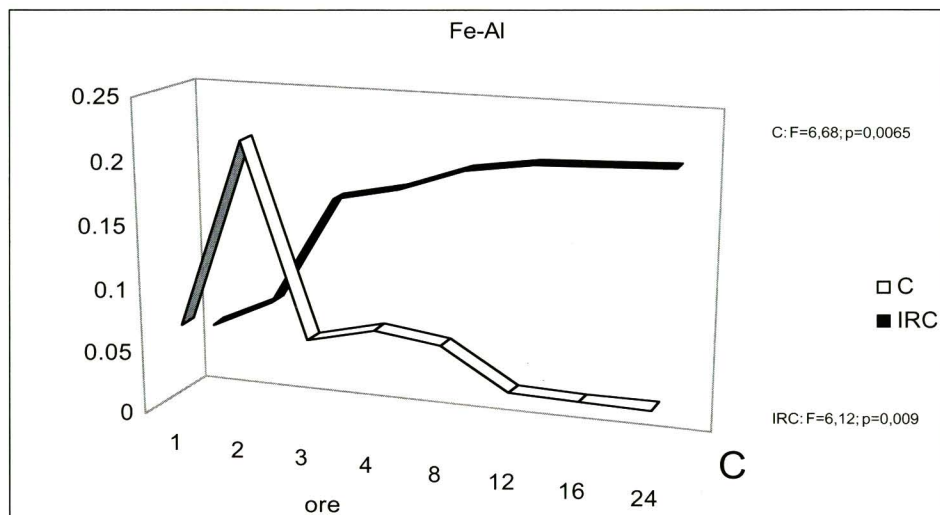




**Fig. 1** - Variazione dei livelli sierici di Al (mcg/L) dopo l'assunzione di 2 g di idrossido di Al per os ai vari tempi dello studio (IRC versus Controlli  $p < 0.001$  ai tempi 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 24 ore).



**Fig. 2** - Variazione del rapporto urinario Al/Cr dopo l'assunzione di 2 g di idrossido di Al per os ai vari tempi dello studio (IRC versus Controlli  $p < 0.001$  ai tempi 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 24 ore).



**Fig. 3** - Variazione dell'escrezione frazionata di Al dopo l'assunzione di 2 g di idrossido di Al per os ai vari tempi dello studio (IRC versus Controlli  $p < 0.001$  ai tempi 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 24 ore).

ai valori basali dalla terza ora ( $F=5.98, p<0.01$ ); invece in IRC vi è un tardo e lento aumento di tale rapporto dopo le prime otto ore di osservazione ( $F=5.9, p<0.01$ ).

La Figura 3 mostra l'escrezione frazionata di Al: nei controlli vi è un rapido aumento di Fe-Al nella seconda ora e un rapido ritorno ai valori basali dalla terza ora ( $F=6.68, p=0.0065$ ); invece in IRC vi è un tardo e lento aumento di tale rapporto dalla quarta ora con un plateau dopo le prime 12 ore ( $F=6.12, p=0.009$ ).

La Figura 4 mostra la clearance di Al nei due gruppi di pazienti: nei controlli vi è un rapido picco nelle prime due ore che mostra una riserva funzionale di circa 16 ml/min (aumento di circa 5 volte) e un ritorno ai valori basali dopo le prime 8 ore, invece in IRC vi è solo un lento continuo aumento della clearance che non raggiunge i 2 ml/min

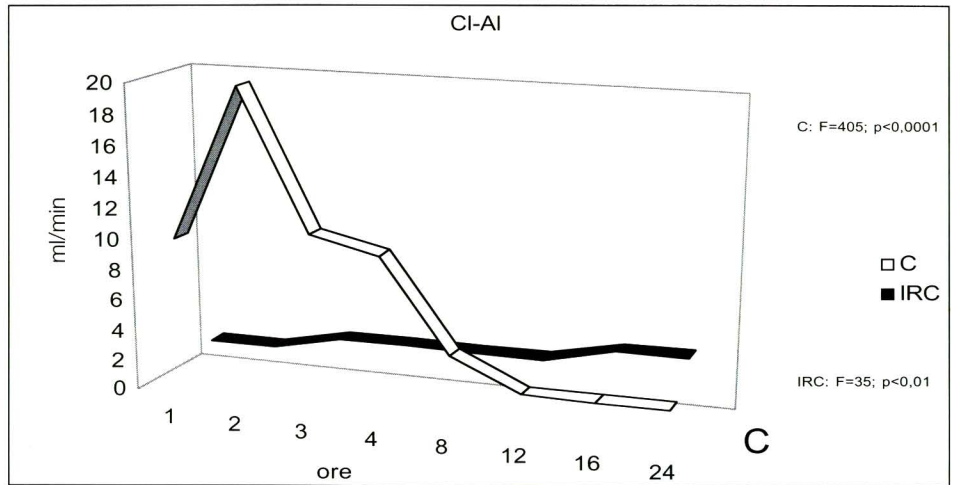
La Figura 5 mostra i livelli sierici di P (mg/dl) dopo l'assunzione di 2 g di idrossido di Al per os: nei controlli vi è un picco dei livelli sierici durante la terza ora e un successivo rapido decremento senza che, però, tale modificazione avesse una significatività ( $F=0.084, p=NS$ ); invece in IRC vi è una lenta discesa durante tutto il periodo di osservazione ( $F=0.094, p=NS$ ).

La Figura 6 mostra l'escrezione urinaria minutata di P: nei controlli vi è un picco nella prima ora con un aumento del 60% dell'escrezione di P e un rapido ritorno ai valori basali senza significatività statistica ( $F=0.101, p=NS$ ); in IRC il picco nella prima ora è di minore entità e senza significatività statistica ( $F=0.101; p=NS$ ).

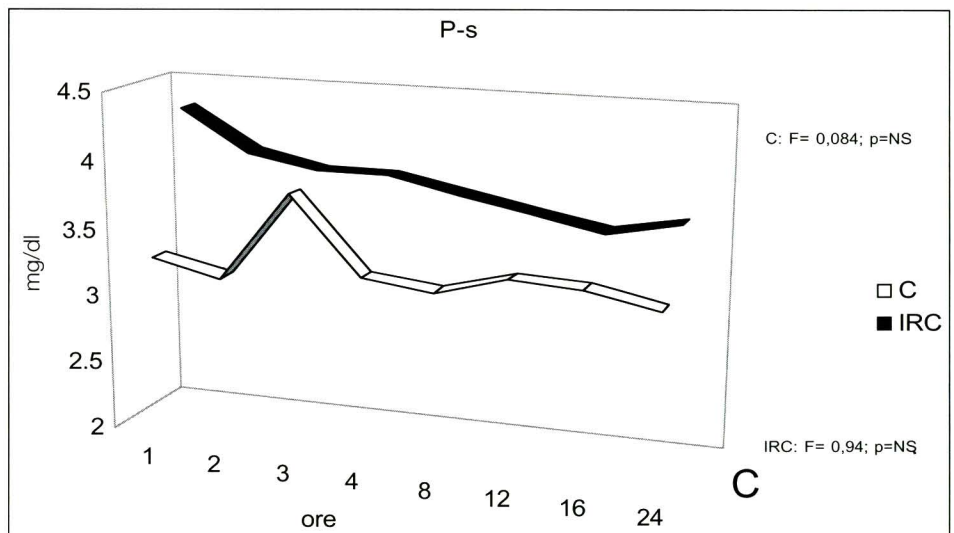
## Conclusioni

Gli uremici hanno due possibili importanti fonti di esposizione all'Al: il dialisato e i chelanti del fosforo che contengono idrossido di Al. L'uremia faciliterebbe l'assorbimento di Al in seguito ad alterazioni gastroenteriche proprie dell'uremia stessa (7-10). Inoltre lo stato di deposito del ferro modulerebbe l'assorbimento di Al,

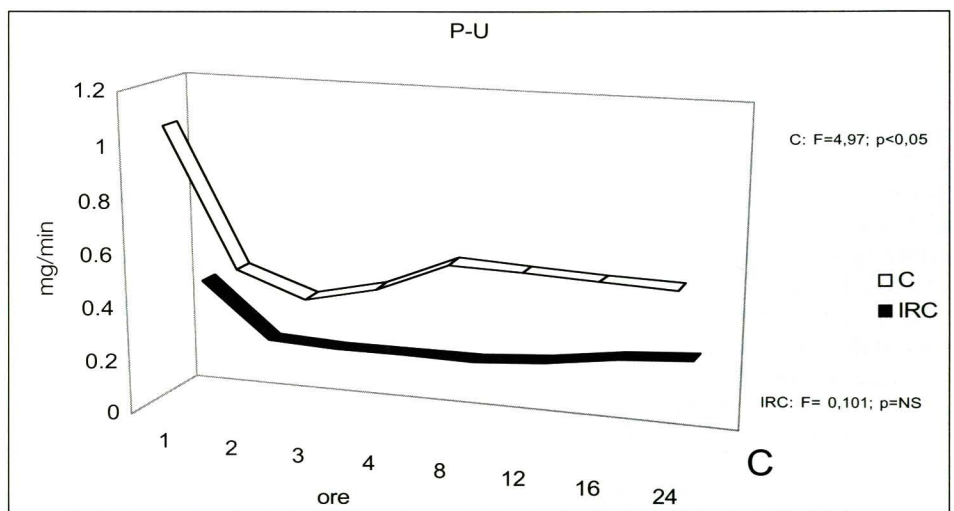
soprattutto i livelli di ferritina condizionerebbero in modo inversamente proporzionale l'assorbimento di Al. La barriera intestinale e l'escrezione renale rappresentano fisiologicamente i due principali organi di controllo della concentrazione di Al nell'organismo. Dal momento che non è disponibile un isomero radioattivo di Al, gli studi di bilancio di entrate ed uscite sono basati su valutazioni indirette mediate dalla determinazione dei livelli plasmatici, dell'escrezione urinaria e delle concentrazioni tissutali (11). L'assorbimento gastroenterico di Al, con tali studi, in soggetti con normofunzione renale, è stimato essere l'1-3% di quanto introdotto per via orale. Se si aumenta tale apporto, con un carico addizionale di 1-3 g/die, anche nei normali il bilancio di Al diventa positivo (1-3,10,15). Nostri studi confermano tali osservazioni e confermano che un carico orale di Al è causa di incremento dei suoi livelli sierici (Al-s) ed urinari (Al-u), sia in controlli normali che in pazienti con IRC (6-9, 16, 17). Abbiamo dimostrato che un carico cronico di Al (OH)<sub>3</sub> (4 g/die per 7 giorni) comporta una riduzione di Cl-Al del 61% ed una riduzione di Fe-Al del 77% nei soggetti con moderata IRC (16). Inoltre, il rapporto urinario Al/Cr aumenta del 341% nelle fasi iniziali e del 398% nelle fasi avanzate di IRC (27), e l'uso di terapia conservativa con chetoanaloghi normalizza l'escrezione urinaria di Al che il rapporto urinario Al/Cr probabilmente per un minor intake di Al (16, 17). Sàrszegi et al recentemente hanno dimostrato che, in IRC moderata o severa, l'assorbimento di Al è protratto, causando alti livelli di Al-s per un tempo prolungato (12). Perciò, il cronico apporto di Al, con cibi o con farmaci che lo contengono, può causare un quadro di tossicità anche nell'IRC moderata (12, 13). La valutazione di questi Autori è confortata solo dai dati di Al sierico. Convinti che anche una condizione di Al iniziale può determinare un accumulo di Al, in caso di sovra-esposizione (6-9, 16-18), abbiamo ripetuto lo stesso schema sperimentale di Sàrszegi (12), valutando, però, anche



**Fig. 4** - Variazione della clearance di Al dopo l'assunzione di 2 g di idrossido di Al per os ai vari tempi dello studio (IRC versus Controlli  $p < 0.001$  ai tempi 1, 2, 3, 4, 8, 16, 24 ore).



**Fig. 5** - Variazione dei livelli sierici di P (mg/dl) dopo l'assunzione di 2 g di idrossido di Al per os (IRC versus Controlli  $p = NS$  ai tempi 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 24 ore).



**Fig. 6** - Variazione dell'escrezione urinaria minutata di P dopo l'assunzione di 2 g di idrossido di Al per os ai vari tempi dello studio (IRC versus Controlli  $p < 0.001$  ai tempi 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 24 ore).



l'escrezione urinaria nelle 24 ore successive alla somministrazione acuta di 2 g di Al (OH)<sub>3</sub>. I dati confermano che la riserva funzionale, necessaria per eliminare l'eccesso di Al dopo carico farmacologico, è ridotta nei nefroni residui già in una condizione di IRC iniziale (19, 20). Infatti, l'escrezione urinaria minutata di Al mostra, in C, un progressivo notevole aumento, già dalla I e fino alla VIII ora (fino a circa 20 volte i valori basali); in IRC, invece, tale incremento inizia in ritardo (VIII ora) ed è notevolmente inferiore (1.5 volte i valori basali). Inoltre la risposta al carico farmacologico acuto è, oltre che di modesta entità in IRC rispetto ai controlli anche ritardata nel tempo. In particolare, infatti, mentre nei controlli il carico farmacologico di Al viene eliminato entro le prime 2-8 ore, in IRC necessita di tempi anche superiori alle 24 ore (21, 22).

La ritenzione di P è usuale in IRC. Il P plasmatico, in tal caso, può essere controllato riducendone l'apporto dietetico e diminuendone l'assorbimento intestinale con i chelanti (14). Il chelante più usato in passato è stato sicuramente l'idrossido di alluminio, il cui uso prolungato può causare un'intossicazione da Al (23, 24). Perciò, abbiamo voluto valutare anche le modificazioni che subivano i livelli plasmatici e l'escrezione urinaria di P, dopo la somministrazione acuta di una dose di idrossido di alluminio pari a 2 g. I dati del nostro studio dimostrano che i livelli di P-s, in IRC, si riducono lievemente e senza una significatività statistica, dopo l'assunzione del farmaco, mentre permangono pressoché immutati in C. Fe-P è, già prima del carico, notevolmente aumentato in IRC rispetto a C e, dopo il carico, vi è una sua riduzione non significativa in entrambi i gruppi. Infine, l'escrezione urinaria minutata di P mostra, in C, un aumento di 1.5 volte al tempo di 1 h, significativo ( $p < 0.05$ ), mentre non ha alcuna variazione in IRC.

In conclusione, già nella fase iniziale di IRC si può verificare un accumulo di Al, soprattutto in caso di sovrapposizione. Inoltre, anche la riserva funzionale dei nefroni residui, atta ad

eliminare Al dopo carico farmacologico acuto o cronico (6-9, 14, 16-18), è ridotta già nell'IRC di grado lieve-moderato.

Infine, anche alla luce delle recenti esperienze in trapiantati con Al overload (25), nella valutazione della risposta immune cellulare in IRC con intossicazione da Al (26) e nel determinismo della porfiria in uremia (28-30) è opportuno riconsiderare l'attenzione che i nefrologi dedicano oggi a tali problematiche, anche nelle fasi iniziali di IRC.

## BIBLIOGRAFIA

1. Meymon H, Cassidy MJD. Gastrointestinal absorption of aluminium. *Nephron* 1990; 55: 235-6.
2. Ihle BU, Becker GJ. Gastrointestinal absorption of aluminium. *Am J Kidney Dis* 1985; 6: 302-5.
3. Ott SM. Aluminium accumulation in individual with normal renal function. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: 297-301.
4. Kaehny WD, Higg AP, Jackson JT, et al. Gastrointestinal absorption of aluminium from Al-containing antacids. *N Engl J Med* 1977; 296: 1389-90.
5. Partridge NA, Regnier FE, White JL, et al. Influence of dietary constituents on intestinal absorption of aluminium. *Kidney Int* 1989; 35: 1413-7.
6. Di Iorio B, Terracciano V, Bruno A, et al. Aluminum and phosphorus urinary excretion after modifying gastric acid secretion in normal subjects. *Trace Elements in Medicine* 1996; 13: 47-9.
7. Di Iorio B, Bruno A, Altieri C, et al. Riduzione dell'escrezione urinaria di alluminio dopo modificazioni dell'acidità gastrica. *Giorn It Nefrol* 1995; 12: 151-2.
8. Di Iorio B., Bruno A, Terracciano V, et al. Effect of omeprazole on the urinary excretion of Al and P in CRF. *Nephron* 1998; 78: 352-3.
9. Di Iorio B, Terracciano V, Bruno A, et al. Aluminum and phosphorus urinary excretion after modifying gastric acid secretion in CRF. *Trace Elements in Medicine* 1996; 13: 96-101.
10. Di Iorio B, Bruno A, Terracciano V, et al. Escrezione urinaria di alluminio e fosforo in pazienti con insufficienza renale cronica dopo modificazioni dell'acidità gastrica. *Giorn It Nefrol* 1996; 13: 115-6.

11. Canavese C. La tossicità dell'alluminio nei pazienti uremici in trattamento dialitico. *Ital J Min Electrol Metab* 1990; 4: 201-14.
12. Sárszegi Z, Jobst K, Nagy J. Gastrointestinal absorption of aluminium in chronic renal failure. Abstracts XXXII Congress EDTA, Athens, Greece 11-14 June 1995. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 990.
13. Jobst K, Nagy J. Can Al-containing antacids produce dementia? *Nephron* 1995; 71: 473.
14. Barsotti G, Morelli E, Guiducci A, et al. Reversal of hyperparathyroidism in severe uremic following very low-protein and low-phosphate diet. *Nephron* 1982; 30: 310-13.
15. Di Iorio B. Intossicazione da Al nei pazienti uremici. *Federazione Medica* 1994; 4: 103-6.
16. Di Iorio B, Gaudiano G, Altieri C, et al. Aluminum urinary excretion in patients with chronic renal failure in treatment with conservative conventional therapy and with ketoanalog: research on fasting patients and after a pharmacological load. *Nephron* 1995; 71: 371-2.
17. Di Iorio B, Bruno A, Gaudiano G, et al. Valutazione dell'escrezione di Al nei pazienti con vario grado di IRC e in trattamento con terapia conservativa convenzionale e con chetoanaloghi. *Giorn It Nefrol* 1994; 19: 427-8.
18. Di Iorio B, Bruno A, Altieri C, et al. Urinary aluminum excretion in patients with CRF in treatment with conservative conventional therapy and with ketoanalog: hormonal changes? *Trace Elements in Medicine* 1996; 13: 143-6.
19. Di Iorio B, Terracciano V, Lopez T. Effects of moderate CRF in Al and P excretion. *Nephron* 1998; 79: 111-2.
20. Di Iorio B, Bruno A, Terracciano V, et al. Valutazione cinetica dell'escrezione urinaria di Al e P in pazienti con moderata IRC dopo carico acuto di idrossido di Al. *Giorn It Nefrol* 1997; 14: 117-24.
21. Di Iorio B, Bruno A, Terracciano V, et al. Aluminium excretion in CRF after acute pharmacological load. *Ital J Miner Metab* 1997; 11: 29-31.
22. Di Iorio B, Bruno A, Terracciano V, et al. Effect of Al administration in CRF. *Trace Elements in Medicine* 1997; 14: 72-5.
23. Alfrey CA. Al intoxication. *N Engl J Med* 1984; 310: 1113-5.
24. De Broe ME, D'Haese PC, Cutteneye MM, et al. New insights and strategies in the diagnosis and treatment of Al overload in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: S1: 45-50.
25. Garay G, Grosso S, Douthat W, et al. Influence of aluminium overload on the course of post-transplant parathyroid function. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (suppl 3): 65-8.
26. Tzanno-Martins C, Azevedo LS, Oriei N, et al. The role of experimental chronic renal failure and aluminium intoxication in cellular immune response. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 474-80.
27. Gafter U, Mamet R, Korzet A, et al. Bollous dermatosis of ESRD: a possible association between abnormal porphyrin metabolism and Al. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1787-91.
28. Berlyne GM, Yagil R. Aluminum induced porphyria in rats. *Lancet* 1973; II: 1501-2.
29. Bia MJ, Cooper K, Schall S, et al. Al-induced anemia: pathogenesis and treatment in patients in chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1989; 36: 852-8.
30. Di Iorio B, Terracciano V. Bollous dermatosis in ESRD. Al, iron and erythropoietin. *Trace Elements in Medicine* 1997; 14: 162.