



Il controllo dell'iperfosforemia in dialisi mediante acetato di calcio

G. Cappelli, G. Ratto, N. Leale

Servizio di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Sampierdarena, Genova

I fosfochelanti

La ritenzione dei fosfati, unitamente al deficit di $1-25(\text{OH})_2$ diidrossicolecalciferolo gioca un ruolo di fondamentale importanza nella genesi dell'iperparatiroidismo secondario che si osserva in corso di insufficienza renale (1). Pertanto il trattamento dell'iperfosforemia in questi casi rappresenta un capitolo di particolare importanza nella prevenzione dell'osteite fibrosa.

Come è noto l'iperfosforemia che si riscontra in corso di ridotta funzione renale è provocata dalla diminuita escrezione dei fosfati. A ciò si aggiunge, nei pazienti in trattamento con metaboliti attivi della vitamina D, un aumentato "uptake" intestinale di fosfati, per cui oltre il 50% dei fosfati contenuti nella dieta vengono assorbiti. D'altra parte la drastica riduzione dell'apporto di fosfati con la dieta è poco attuabile, perché essi sono presenti in quantità più o meno elevata in tutti i cibi, per cui i tentativi di un dietetico ipofosforico rischia di determinare uno stato di sottanutrizione. Pertanto al di là della restrizione dietetica e della rimozione dei fosfati con la dialisi, l'impiego delle sostanze fosfochelanti assume una particolare importanza nel trattamento dell'iperfosforemia.

L'idrossido di alluminio ha rappresen-

tato per lungo tempo il cardine della terapia fosfochelante, ma l'evidenziazione dei suoi effetti tossici a livello di vari distretti (sistema nervoso, osso, midollo, muscolo, ecc.) (2) provocati dal progressivo accumulo di alluminio secondario alla ridotta eliminazione del metallo con le urine, ha consigliato l'abbandono dell'impiego sistematico dei composti a base di idrossido di Al nei pazienti con insufficienza renale cronica.

Pertanto sono state successivamente impiegate altre sostanze, quali il carbonato di Ca. Si tratta di una sostanza che Clarkson (3) aveva proposto come fosfochelante fin dal 1966, ma che solo nell'ultimo decennio ha ottenuto un successo, grazie anche al suo costo relativamente basso e alla sua efficacia, ma soprattutto dopo la dimostrazione della tossicità dei sali di Al. Tuttavia rimane ancora una modesta percentuale di pazienti i quali necessitano dell'idrossido di Al per mantenere la fosforemia entro livelli accettabili. Si tratta di soggetti nei quali, oltre agli sfavorevoli effetti sull'apparato gastroenterico, il carbonato di calcio può provocare, specie se trattati con calcitriolo, la comparsa di ipercalcemia, con aumento del prodotto calcio-fosforo e conseguenti calcificazioni vascolari e periarticolari (4). Ciò comporta la necessità di un ridotto contenuto di Ca nel bagno di dialisi, ma talvolta rende neces-

saria la riduzione, se non la sospensione, del carbonato.

Per quanto riguarda la genesi dell'ipercalcemia, si tratta essenzialmente di un aumentato assorbimento. Infatti se si considera che la quota assorbita ammonta a circa il 25% del calcio elemento contenuto nel carbonato (la percentuale di calcio elemento nel carbonato è del 40%), ne deriva che con posologie del farmaco di 8 g al di 800 mg del calcio introdotto provengono dal solo farmaco ed a tale quota si deve aggiungere quella proveniente dai cibi (5).

Il differente comportamento della calcemia e della fosforemia nei vari soggetti è anche da mettere in relazione al fatto che la capacità fosfochelante del carbonato è massima in ambiente acido (pH intorno a 5), mentre si riduce sensibilmente a pH superiori (6): ciò può spiegare almeno in parte la differente efficacia del carbonato, se si considera che i dializzati presentano spesso una ridotta secrezione acida a livello gastrico, spesso indotta farmacologicamente.

L'acetato di calcio

Tutta questa serie di limitazione ha indotto a ricercare delle nuove sostanze in grado di controllare l'assorbimento dei fosfati. L'acetato di Ca, recentemente proposto per questo scopo, sembra pre-

sentare una maggiore efficacia, una migliore tollerabilità ed una minore incidenza di ipercalcemie (7).

A differenza del carbonato di Ca la sua azione si esplica indipendentemente dal valore del pH gastrico. Inoltre in alcuni studi comparativi è stato dimostrato che l'impiego di quasi metà dose di acetato di calcio era in grado di controllare la fosforemia a livelli paragonabili con quelli ottenuti con il carbonato di Ca (7, 8).

Il controllo della fosforemia ad opera di questa sostanza potrebbe avvenire attraverso diversi meccanismi: oltre alla riduzione dell'assorbimento intestinale del fosforo ingerito con gli alimenti, potrebbe essere infatti ipotizzato che le aumentate concentrazioni di Ca introdotto possano ridurre l'increzione di PTH con secondaria diminuzione del release di fosforo dal tessuto osseo oppure che l'aumento della calcemia possa aumentare il rapporto calcio/fosforo con conseguente deposizione di fosfati in vari distretti.

In realtà gli studi effettuati sul bilancio gastrointestinale del calcio e del fosforo hanno dimostrato che l'acetato di Ca è in grado di legare una quantità di fosforo circa doppia rispetto al carbonato di calcio (Tab. I) (6, 7). D'altra parte la mancanza di evidenti variazioni della fosfatasi alcalina, del livello sierico di osteocalcina nonché del PTH in corso di terapia con acetato di Ca sembrano escluderne l'interferenza sul controllo dell'iperfosforemia (8). Anche il prodotto Ca/P nei vari studi effettuati non ha presentato evidenti variazioni in corso di terapia con acetato rispetto ai dati in carbonato di Ca, pertanto il controllo della fosforemia indotto dall'acetato di Ca sembra essere da riferire ad una ridu-

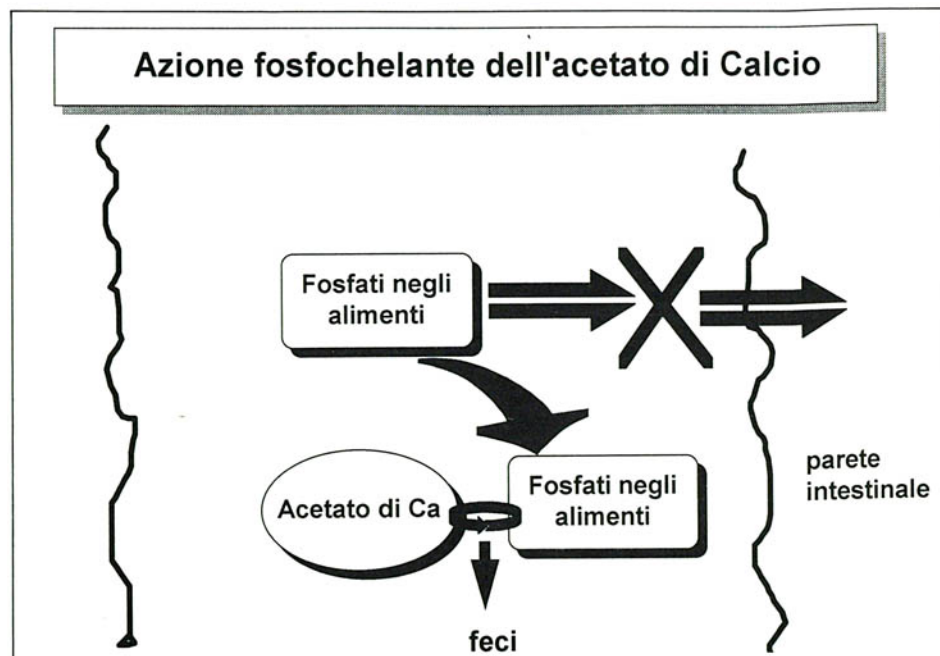


Fig. 1

zione dell'assorbimento intestinale mediante un'azione chelante del fosforo contenuto negli alimenti.

Il dosaggio di Ca acetato impiegato per il controllo della fosforemia varia a seconda degli Autori da 2-3 g/die a oltre 7 g/die (7-9), con una incidenza di effetti collaterali notevolmente bassa e rappresentati essenzialmente a livello dell'apparato gastroenterico (retrogusto e nausea).

Anche se non esistono studi controllati, le osservazioni di alcuni Autori (6, 10) che dimostrano l'assenza di variazioni della bicarbonatemia in corso di terapia con acetato di Ca sembrano escludere un importante assorbimento dell'anione di tale sostanza e quindi una significativa interferenza dell'acetato di Ca sul-

l'apparato cardiovascolare e sul metabolismo lipidico.

Esperienze personali

Presso il nostro reparto l'acetato di Ca è impiegato da circa un anno ed i risultati ottenuti sono abbastanza confortanti sia per quanto riguarda la tollerabilità che per quanto riguarda l'efficacia. Recentemente è stato portato a termine uno studio volto a valutare gli effetti della somministrazione prolungata di acetato di Ca in un gruppo di pazienti emodializzati (8).

Sono stati valutati 13 pazienti (11 di sesso maschile e 2 di sesso femminile), di età media 57 anni, in trattamento emo-

TAB. II - COMPORTAMENTO DI ALCUNI PARAMETRI EMATOCHIMICI DURANTE TERAPIA CON CARBONATO DI Ca (periodo A) E CON ACETATO DI Ca (periodo B)

	Periodo A				Periodo B		
	basale	dopo 4 m.	dopo 8 m.	dopo 12 m./bas	dopo 4 m.	dopo 8 m.	dopo 12 m.
Ca (mg/dl)	8.4 ± 0.86	8.6 ± 1.51	9.4 ± 1.46	9.0 ± 1.01	9.2 ± 1.31	8.8 ± 1.02	8.6 ± 0.97
P (mg/dl)	5.1 ± 0.92	4.6 ± 0.74	4.9 ± 0.72	4.8 ± 0.77	4.7 ± 0.51	4.8 ± 0.74	4.6 ± 0.85
ALP (U/I)	131 ± 42.4	132 ± 49.3	136 ± 39.3	131 ± 33.6	134 ± 46.1	129 ± 69.1	136 ± 58.3
PTH (ng/ml)	283 ± 64	301 ± 57	294 ± 83	278 ± 77	296 ± 68	315 ± 72	281 ± 43
BGP (ng/ml)	36 ± 7.3	39 ± 5.8	37 ± 6.8	40 ± 3.9	32 ± 6.1	34 ± 6.8	39 ± 5.9

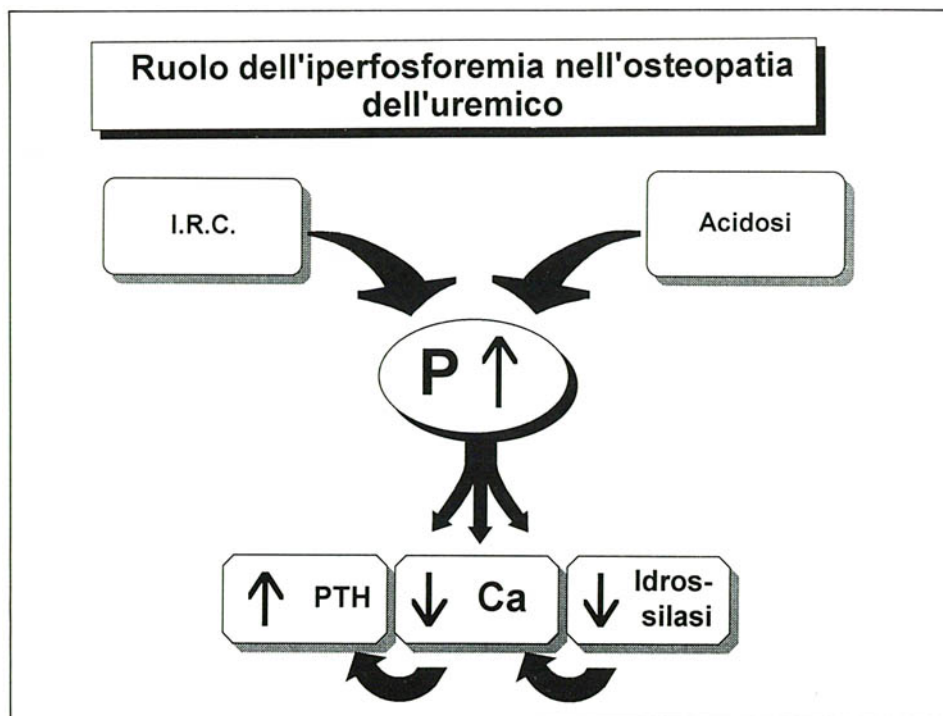


Fig. 2

dialitico da 75 mesi. Tutti i soggetti studiati effettuavano bicarbonatodialisi con un contenuto di Ca di 3.5 mEq/L nel bagno. I pazienti, informati dello scopo dello studio, sono stati scelti per la loro provata "compliance" farmacologica e costanza dietetica. I pazienti sono stati valutati per un anno (periodo A) durante il trattamento con carbonato di Ca (media 4.2 g/die). In un soggetto tale terapia era associata ad idrossido di Al (3 g/die). Tre pazienti assumevano anche calcitriolo *per os*.

Dopo tale periodo agli stessi pazienti il carbonato di Ca è stato sostituito per 8 mesi (periodo B) con acetato di calcio (inizialmente in capsule da 360 mg e successivamente in compresse da 500 mg*) con una posologia dimezzata rispetto a quella di carbonato. Nessuna modifica veniva effettuata per quanto riguarda gli altri farmaci eventualmente in associazione. Nel corso dei due periodi di osservazione è stato effettuato un controllo settimanale del Ca, P e Mg sierici, mensile del PTH, della fosfatasi alcalina e della osteocalcina, nonché trimestrale dell'anamnesi dietologica.

I valori della fosforemia nei due periodi non hanno presentato significative differenze, anche se nel periodo B i valori medi sono risultati lievemente inferiori.

La calcemia nel periodo B non ha dimostrato significative differenze nei valori medi dei due periodi. Anche i valori della fosfatasi alcalina, del PTH e dell'o-

TAB. I - CAPACITÀ LEGANTE IL FOSFORO DEL CARBONATO E DELL'ACETATO DI Ca (5)

- 1 compressa da 500 mg di carbonato di Ca contiene 200 mg di Ca elemento
- 1 compressa da 500 mg di acetato di Ca contiene 113 mg di Ca elemento
- 1000 mg di Ca elemento come carbonato di Ca legano 43 mg di P
- 1000 mg di Ca elemento come acetato di Ca legano 106 mg di P
- 1 compressa da 500 mg di carbonato di Ca lega 8.6 mg di P
- 1 compressa da 500 mg di acetato di Ca lega 11.98 mg di P

steocalcina non hanno presentato differenze di comportamento nei due periodi (Tab. II).

Nei pazienti in trattamento con calcitriolo i valori della calcemia sono risultati sovrapponibili nei due periodi. Inoltre durante il trattamento con acetato di Ca non si sono verificati episodi di ipercalcemia tali da dover effettuare modifi-

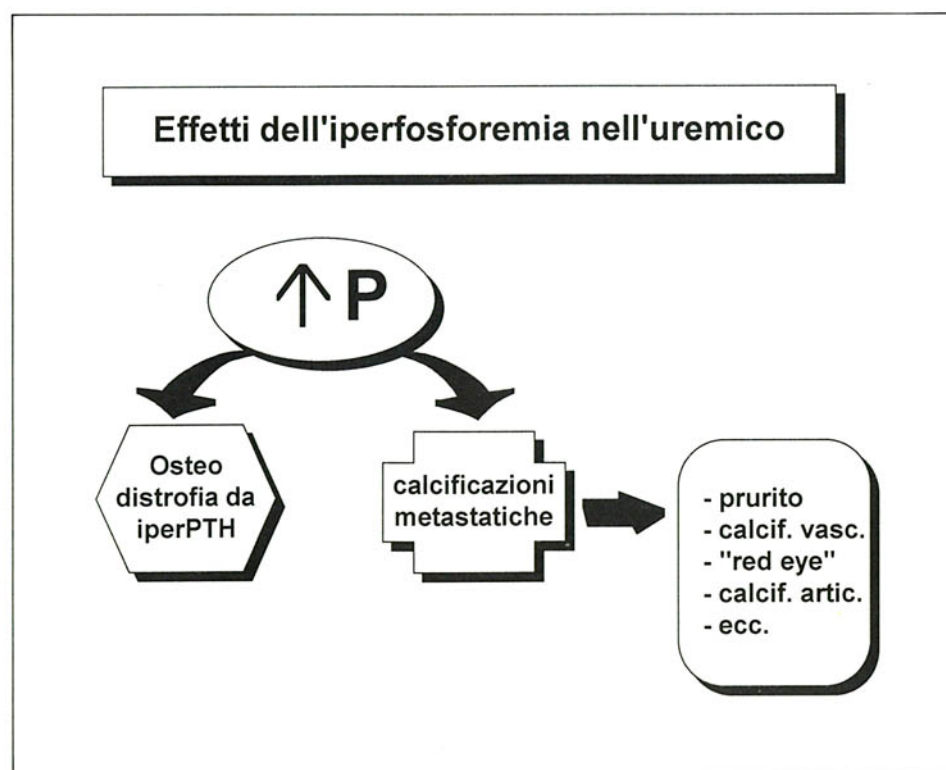


Fig. 3

che nella posologia del farmaco. Gli effetti collaterali riscontrati nel corso del trattamento con acetato di Ca sono stati di scarsa entità, prevalentemente rappresentati da nausea e vomito e solo in un caso sono stati di entità tale da costringere il paziente a sospendere il trattamento. Nessun paziente ha lamentato il senso di costipazione frequentemente accusato con il carbonato di Ca.

Pertanto i nostri risultati consentono di affermare che l'uso dell'acetato di Ca in alternativa al carbonato di Ca ha permesso di mantenere un adeguato controllo dei valori della fosforemia.

Per quanto riguarda la posologia, una indiretta conferma dei dati di Sheikh e coll (6) deriva dall'osservazione che una posologia media di acetato di Ca dimezzata rispetto a quella del carbonato di Ca è stata in grado di mantenere la fosforemia entro livelli simili a quelli del periodo precedente. Al di là della differente capacità legante dei due sali nei confronti del fosforo, bisogna tenere presente che i pazienti emodializzati manifestano frequentemente una ipocloridria, spesso indotta farmacologicamente. Tale condizione potrebbe interferire con la soluzione del carbonato di Ca a livello gastrico, riducendone l'efficacia fosfochelante. L'acetato di Ca per contro ha dimostrato di mantenere l'azione fosfochelante anche in condizioni di pH relativamente alti (6).

Conclusioni

I nostri risultati ottenuti dopo 12 mesi di terapia sembrano confermare che l'acetato di Ca, anche nell'impiego cronico si dimostra efficace, ben tollerato e praticamente scevro di effetti collaterali. La sua azione fosfochelante è sovrapponibile a quella di una dose superiore di carbonato di Ca. Nel trattamento prolungato con acetato di Ca non si sono verificati episodi di ipercalcemia tali da comportare una modificazione della posologia anche nei pazienti in trattamento combinato con calcitriolo *per os*.

(*) si ringrazia la ditta Galpro per la preziosa collaborazione e per aver fornito l'acetato di Ca.

BIBLIOGRAFIA

1. Slatopolsky E, Cagler S, Gradowsky L, Canterbury J, Reise E, Baiker NS. The prevention of secondary hyperparathyroidism experimental chronic renal disease using proportional reduction of dietary phosphorus intake. *Kidney Int* 1972; 2: 147-52.
2. Alfrey AC, Le Gendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome: possible aluminium intoxication. *New Eng J Med* 1976; 294: 184-8.
3. Clarkson EM, Mc Donald SJ, deWardener HE. The effect of a high intake of calcium carbonate in normal subjects and patients with chronic renal failure. *Clin Sci* 1966; 30: 425-38.
4. Sperchneider H, Gunther K, Marzoll I, Kirchner E, Stein G. Calcium carbonate (CaCO₃): an efficient and safe phosphate binder in haemodialysis patients? A 3-year study. *Nephrol Dial Trap* 1993; 8: 530-4.
5. Schaefer K. Alternative phosphate binders: an update. *Nephrol Dial Trap* 1993; 1: 35-9.
6. Sheikh MS, Maguire JA, Emmett M, et al. Reduction of dietary phosphorus absorption by phosphorus binders: a theoretical, *in vitro* and *in vivo* study. *J Clin Invest* 1988; 83: 66-73.
7. Mai HL, Emmett M, Sheikh MS, et al. Calcium acetate, an effective phosphorus binder in patients with renal failure. *Kidney Int* 1989; 36: 690-6.
8. Cappelli G, Leale N, Ratto G, Boffano P, Caroleo MG, Malaspina M. Il calcio acetato nel trattamento dell'iperfosforemia in dialisi. *Atti del Congresso di Bardonecchia*. Milano: Wichtig Editore 1993 (in stampa).
9. Hess B, Binswanger U. Long-term administration of calcium acetate efficiently controls severe hyperphosphataemia in haemodialysis Patients. *Nephrol Dial Trap* 1990; 5: 630-2.
10. Allaria P, Cantù P, Limido A, et al. L'impiego del calcio acetato nel controllo farmacologico dell'iperfosforemia del paziente uremico. *Giorn It Nefrol* 1991; 6: 317.