

Come ridurre l'assorbimento intestinale di fosfato: vecchie e nuove soluzioni

M. Gallieni, P. Padovese, D. Brancaccio

*Servizio di Nefrologia e Dialisi
Ospedale San Paolo, Milano*

È ormai accertato che un problema cruciale del soggetto uremico è rappresentato dalla ritenzione di fosfato che condiziona, a sua volta, sviluppo di iperparatiroidismo secondario. Poiché il fosforo è un elemento molto comune nella dieta, ogni paziente dovrebbe ridurre l'introito di fosforo in proporzione al declino della funzione renale.

La riduzione del fosfato dietetico deve tenere conto di fattori geografici e di tradizione della cucina che possono influenzare l'introito di fosforo: negli Stati Uniti l'americano medio ne introduce 1000-1600 mg al giorno (1); d'altro canto la popolazione italiana ha un introito dietetico più contenuto (meno di 1000 mg/die) in virtù della cosiddetta dieta mediterranea, ma questa quota può anche essere più ridotta (fino a 600 mg/die) quando i pazienti vengono sottoposti a dieta

ipoproteica contenente 0.6 g/kg/die di proteine.

Anche se sono stati fatti dei tentativi dietetici tali da portare l'introito di fosfato a 300 mg/die (2), si può comprendere come tali esasperazioni dietetiche possano non essere accettate dai pazienti se non per brevi periodi.

È quindi ovvio come si imponga l'impiego di leganti del fosforo che, impiegati per via orale, possano impedirne l'assorbimento intestinale: in questo modo la frazione di fosfato assorbita in condizioni normali nei pazienti uremici (che può raggiungere anche l'80% del fosfato ingerito) può essere largamente ridotta prevenendo così pericolose iperfosforemie. L'obiettivo della terapia dietetica e farmacologica volta a ridurre l'assorbimento intestinale di fosfato è di mantenere i livelli di fosfato plasmatico tra i 4 e i 6 mg/dl.

I chelanti a base di alluminio

I leganti a base di alluminio, molto efficaci nel ridurre l'assorbimento intestinale di fosfati, sono stati ampiamente utilizzati in passato nei pazienti nefropatici. Il loro impiego si basava sulla convinzione che l'idrossido di alluminio, così come il carbonato di alluminio, non fossero assorbibili. Solo successivamente ci si accorse che il loro impiego non era privo di effetti indesiderati poiché quantità pur piccole, ma ugualmente significative, di alluminio venivano assorbite dal paziente (3). In conseguenza della ridotta capacità di escrezione renale dell'alluminio nel paziente uremico si determina una progressiva espansione del pool dell'alluminio corporeo, che può indurre quadri clinici anche gravi quali encefalopatia, osteomalacia, ed anemia i-

pocromica (4). Anche se l'alluminio di per sé costituisce uno dei fattori patogenetici più importanti delle varie sindromi sopracitate, è da sottolineare come alcuni gruppi di pazienti possano essere particolarmente predisposti alla patologia ossea da alluminio: i pazienti in cui viene effettuata paratiroidectomia (5) o, per motivi ancora ignoti, i pazienti uremici diabetici (6).

Orientamento pratico

L'uso dei chelanti a base di alluminio deve essere abolito o ridotto al minimo; il loro impiego deve essere limitato al trattamento temporaneo di pazienti che presentano marcata iperfosforemia e/o ipercalcemia; in questi pazienti il gel d'alluminio dovrà ridurre il prodotto $CAxP$ così da ridurre il rischio di calcificazioni extrascheletriche prima di introdurre un sale di calcio come chelante. È importante che i gel d'alluminio vengano assunti esclusivamente nel corso dei pasti principali per ottimizzare il loro effetto; la dose usuale è di 2-6 grammi al dì.

Calcio carbonato

Negli ultimi anni il calcio carbonato si è imposto come agente di prima scelta per ridurre l'assorbimento intestinale di fosfato nella gran parte dei pazienti in emodialisi: il suo utilizzo consente di controllare i livelli di fosforo plasmatico, di migliorare l'acidosi metabolica e, ovviamente, di non cedere alluminio.

Orientamento pratico

Il $CaCO_3$ deve essere assunto *nel corso dei pasti*; ciò consente di au-

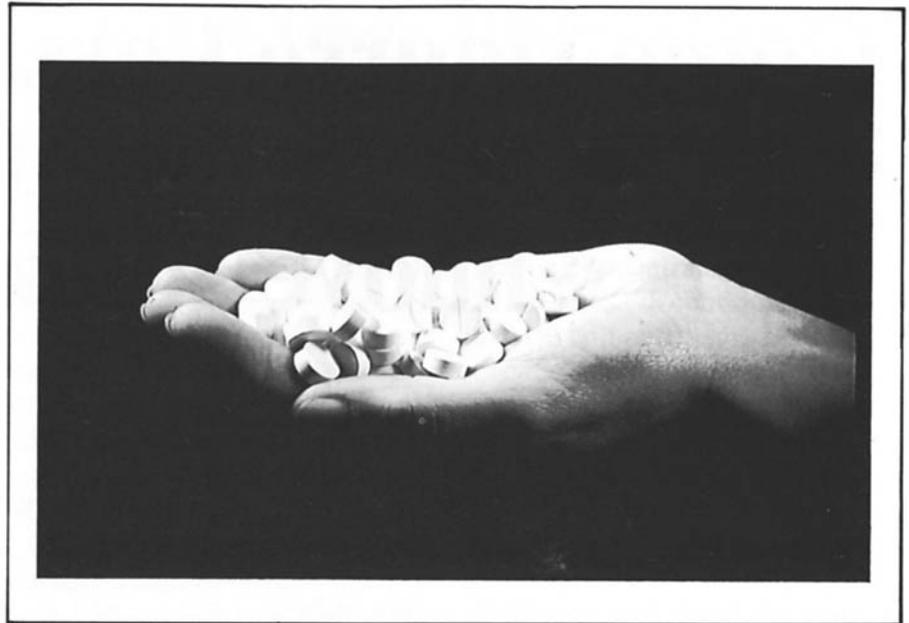


Fig. 1 - La dose di chelanti del fosfato è comunque elevata a causa della scarsa attività legante di composti come il calcio carbonato od acetato.

mentarne l'efficienza e di ridurre i rischi di ipercalcemia. È anche importante istruire il paziente affinché il farmaco venga ingerito in quantità proporzionata alla quantità di fosforo nella dieta: ovviamente sarà compito del medico quello di informare i pazienti del contenuto in fosforo dei vari alimenti (7).

La dose consigliata varia da 2 a 10 grammi al giorno ma va tenuto in considerazione il fatto che con l'aumentare della dose di $CaCO_3$ può aumentare il rischio di ipercalcemia.

Sono stati riportati in letteratura effetti collaterali a carico del tratto gastroenterico; tuttavia questi disturbi sono assai rari e tali da non precludere l'impiego del $CaCO_3$ se non in casi anedottici.

L'ipercalcemia rimane l'effetto indesiderato più comune e ciò può portare a calcificazioni periarticolari o vascolari anche importanti. Ovviamente l'ipercalcemia da $CaCO_3$ può presentarsi più facilmente quando il paziente viene contem-

poraneamente trattato con vitamina D. Qualora i livelli di calcemia superino i valori di 11 mg/dl la dose di $CaCO_3$ va ridotta e talvolta è necessario sospendere temporaneamente il farmaco. È in questi casi peculiari che trova ancora indicazione l'impiego di chelanti a base di alluminio. In alternativa può avere senso l'impiego di dializzato con ridotto contenuto in calcio (2.5-3.0 mEq/L) che possa pertanto lasciare nuovo spazio a terapia con $CaCO_3$ e vitamina D (8).

Calcio acetato

Questa sostanza si presenta come una promettente alternativa al $CaCO_3$. Anche se il suo uso come supplemento di calcio è noto da tempo, la sua azione chelante è stata riconosciuta solo recentemente. La capacità del calcio acetato di legare irreversibilmente il fosfato sembra 3 volte maggiore, a parità di dosaggio, rispetto al calcio carbonato; pertanto, almeno su base

teorica, sono necessarie dosi di chelanti nettamente inferiori per ottenere lo stesso effetto farmacologico, con minor rischio di indurre ipercalcemia (9).

Orientamento pratico

In considerazione della maggiore capacità legante del fosforo dovrebbero essere sufficienti dosaggi più ridotti, ma rimane la raccomandazione di assumere il farmaco solo nel corso dei pasti se si vuole evitare un eccessivo assorbimento intestinale sia di fosforo che di calcio.

Inoltre è interessante notare come, a differenza del CaCO_3 , l'acetato di calcio agisca a livello gastrico non solo in ambiente acido, ma su un ampio intervallo di pH, lasciando quindi intendere come la sua efficacia non sia ridotta dalla contemporanea somministrazione di farmaci H_2 antagonisti, che diminuiscono l'acidità gastrica.

Calcio citrato

Anche questo sale è relativamente solubile ed è in grado di legare avidamente il fosforo nel tratto gastroenterico (10). È tuttavia accertato come il citrato possa formare complessi solubili con metallo-ioni quali il calcio e l'alluminio; questi complessi possono quindi ridurre la disponibilità a legare il fosforo intestinale.

In aggiunta, è ormai dimostrato come il citrato di calcio possa aumentare l'assorbimento intestinale di alluminio (11), con importanti conseguenze negative.

Orientamento pratico

Questo sale di calcio non dovrebbe

TAB. I - MODALITÀ D'USO DEI PRINCIPALI AGENTI LEGANTI DEL FOSFORO

Sostanza	Dose	Precauzioni ed effetti collaterali
Sali di alluminio	1-3 g/pasto	- Prescrivere <i>solamente</i> in caso di gravi ipercalcemie e iperfosforemie - Possibile accumulo di alluminio
Calcio carbonato	1-5 g/pasto	- Uso da evitare se $\text{Ca} \times \text{P} > 70$ - Effetto ipercalcemizzante se somministrato fuori pasto - Controllare ogni 2 settimane i livelli plasmatici di Ca e P
Calcio acetato	1.2-2.4 g/pasto	- Efficace a dosi più basse rispetto al CaCO_3 - Azione pH indipendente - Giudizio clinico non ancora definitivo
Calcio citrato		- Aumenta l'assorbimento intestinale di alluminio - Da evitare

essere somministrato ai pazienti con insufficienza renale; in particolare per il rischio di intossicazione da alluminio va assolutamente evitata la somministrazione contemporanea di citrato e sali di alluminio nel paziente uremico.

CONCLUSIONI

I chelanti del fosforo più ampiamente utilizzati nella pratica clinica sono i gel contenenti alluminio e il calcio carbonato. L'uso dei chelanti a base di alluminio andrebbe però evitato o ridotto al minimo per il rischio di intossicazione e di osteopatia da alluminio. Attualmente l'agente di prima scelta è rappresentato dal calcio carbonato ma, soprattutto in pazienti con elevati introiti dietetici di fosfato, sono necessarie dosi elevate che possono indurre la comparsa di ipercalcemia.

Data la necessità di trattare molti pazienti uremici con metaboliti attivi della vitamina D per prevenire e/o trattare l'iperparatiroidismo, e-

siste il problema di trovare un chelante del fosforo efficace e privo di effetto ipercalcemizzante, oltre che privo di altri effetti collaterali.

Il calcio acetato sembra rispondere parzialmente a questi requisiti, ma le esperienze cliniche preliminari indicano che anche questo chelante può dare ipercalcemia. Altri chelanti allo studio sono i chetoanaloghi (12) e l'acido poliuronico (13), ma anch'essi basano le loro proprietà chelanti sulla presenza di calcio e possono teoricamente indurre ipercalcemia.

Per prevenire l'ipercalcemia è però possibile ridurre la concentrazione di calcio nel bagno dialisi; nei prossimi anni potrebbe inoltre essere introdotto nella pratica clinica un nuovo analogo del calcitriolo (OCT) con scarsa attività calcemica e buona attività di soppressione del PTH (14). La disponibilità di questo agente terapeutico potrebbe dare più spazio ai chelanti del fosfato contenenti calcio e migliorare la terapia dell'iperparatiroidismo secondario dell'uremico.

Bibliografia

1. Pennington JAT, Church HN. Bowes and Church's food values of portions commonly used (14th ed). Philadelphia: JB Lippincott, 1985.
2. Barsotti G, Morelli E, Guiducci A, et al. Reversal of hyperparathyroidism in severe uremics following very low protein and low phosphorus diet. *Nephron* 1982; 30: 310-13.
3. Berlyne GM, Ben-Ari J, Pest D, et al. Hyperaluminemia from aluminum resins in renal failure. *Lancet* 1970; 2: 494-9.
4. Parkinson IS, Ward MK, Kerr DNS. Dialysis encephalopathy, bone disease and anemia: the aluminum intoxication syndrome during regular hemodialysis. *J Clin Pathol* 1981; 34: 1285-94.
5. Andress DL, Ott SM, Maloney NA, Sherrand DJ. Effect of parathyroidectomy on bone aluminum accumulation in chronic renal failure. *N Engl J Med* 1985; 312: 468-73.
6. Andress DL, Knopp JB, Maloney NA, Coburn JW, Sherrard DJ. Early deposition of bone aluminum in diabetic patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 292-6.
7. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med* 1986; 315: 157-61.
8. Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K, et al. Long term effects of calcium carbonate and 2.5 mEq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int* 1989; 36: 897-903.
9. Mai ML, Emmet M, Sheikh MS, Santa Ana CA, Schiller L, Fordtran JS. Calcium acetate, an effective phosphorus binder in patients with renal failure. *Kidney Int* 1989; 36: 690-5.
10. Cushner HM, Copley JB, Lindberg JS, Foulks CJ. Calcium citrate, a nonaluminum-containing phosphate-binding agent for treatment of CRF. *Kidney Int* 1988; 33: 95-9.
11. Slanina P, Frech W, Ekstrom LG, Loof L, Slorach S, Cedergren A. Dietary citric acid enhances absorption of aluminum in antacids. *Clin Chem* 1986; 32: 539-41.
12. Schaefer K, von Herrath D, Assmus G, Umlauf E. The beneficial effect of ketoacids on serum phosphate and parathyroid hormone in patients with chronic uremia. *Clin Nephrol* 1988; 30: 93-6.
13. Schneider HW, Kulbe KD, Weber H, Streicher E. *In vitro* and *in vivo* studies with a non-aluminum phosphate binding compound. *Kidney Int* 1986; 29 (Suppl 18): 120-3.
14. Brown A, Ritter C, Finch JL, et al. The noncalcemic analogue of vitamin D, 22-Oxa Calcitriol (OCT) suppresses parathyroid hormone synthesis and secretion. *J Clin Invest* 1989; 84: 728-32.