

ALTERAZIONE DEL METABOLISMO CALCIO-FOSFORO E DIETA IPOPROTEICA

D. Santoro¹, B. Cianciaruso²¹ Istituto di Nefrologia, Università degli Studi, Messina² Cattedra di Nefrologia, Università degli Studi "Federico II", Napoli**Altered calcium-phosphorus metabolism and low-protein diet**

Many metabolic disorders associated with uremia can affect the long-term survival of patients with chronic kidney disease. Such disorders can be defined as: hypocalcemia, increased levels of phosphorus, reduced synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D and serum calcitriol, and reduced expression of vitamin D receptors on parathyroid cells with increased parathyroid hormone levels and secondary hyperparathyroidism. Phosphorus, which plays a crucial role in the progression of progressive renal disease, has been shown to be an independent risk factor for death in hemodialysis patients. Thus, reducing the phosphorus intake by decreasing dietary proteins may slow the progression of renal disease. Hypocalcemia is typically associated with chronic kidney disease. It is due to the reduced intestinal absorption of calcium and the spontaneously reduced protein intake that occur in patients with progressive renal disorders. Activated vitamin D and calcium supplements should be administered to patients who are following low-protein diets to prevent secondary hyperparathyroidism; the doses should be correlated with actual renal function and protein intake. (G Ital Nefrol 2008; 25 (Suppl. S42): S25-8)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

1.25-dihydroxyvitamin D,
Low-protein diet,
Dietary supplements,
Chronic kidney disease,
Secondary hyperparathyroidism,
Hypocalcemia

PAROLE CHIAVE:

1.25-diidrossivitamina D,
Dieta ipoproteica,
Dieta supplementata,
Insufficienza renale cronica,
Iperparatiroidismo secondario,
Ipocalcemia

✉ **Indirizzo dell'Autore:**

Dr. Domenico Santoro
Via Faranda, 2
98123 Messina
e-mail: dsantoro@unime.it

INTRODUZIONE

Tra le diverse manifestazioni patologiche rilevabili in corso d'insufficienza renale cronica (IRC), le alterazioni del metabolismo minerale rappresentano uno dei principali fattori che condizionano la sopravvivenza del paziente uremico. Tale disfunzione è caratterizzata da una serie di alterazioni sierologiche tra cui l'ipocalcemia, l'iperfosforemia e la riduzione della sintesi di 1-25-diidrossivitamina D, con conseguente riduzione del calcitriolo sierico e dell'espressione dei recettori della vitamina D sulle cellule paratiroidi e aumentata secrezione di paratormone e iperparatiroidismo secondario (1).

Tutti gli eventi precedenti rappresentano dei target terapeutici specifici, con i quali il Nefrologo si confronta giornalmente allorché tratta un paziente con IRC dallo stadio III fino alla dialisi.

Negli ultimi anni, la ricerca ha cercato di sviluppare numerose molecole capaci di contrastare queste alterazioni del metabolismo minerale nei pazienti uremici, con i conseguenti devastanti effetti sulla mortalità car-

diovascolare secondari alle calcificazioni vascolari che si generano in tali situazioni. Si stima che il rischio di mortalità cardiovascolare, nei pazienti in uremia terminale (ESRD) e in quelli in dialisi, sia 30 volte superiore rispetto alla popolazione generale.

Pertanto, nonostante l'avvento di nuove terapie che si aggiungono a quelle preesistenti, solo in una piccola percentuale di pazienti si riesce a raggiungere il "range" di normalità, indicato dalle Linee Guida per i vari attori del metabolismo minerale (2).

La dieta ipoproteica riveste un ruolo importante, in particolare per ciò che concerne l'apporto di fosforo e secondariamente anche di calcio, perché determina una riduzione dell'introito di entrambi gli elementi. Tuttavia, mentre l'effetto ipofosforemico risulta efficace nel contrastare l'iperparatiroidismo, l'effetto ipocalcemizzante si somma all'effetto indotto dalle alterazioni dell'assorbimento e del trasporto intestinale vitamina D dipendente e può essere, al contrario, causa di iperparatiroidismo. Per questo motivo, nei soggetti con IRC è necessario supplementare l'apporto di calcio.

RUOLO DEL FOSFORO NELLA DIETA

La ritenzione di fosforo evidente sin dallo stadio III dell'IRC ha un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'iperparatiroidismo secondario (1). L'iperfosforemia induce ipocalcemia e riduce i livelli di 1-25 vitamina D, attraverso un'inibizione enzimatica dell'1-alfa idrossilasi che normalmente idrossila la 25-vitamina D (3). Inoltre, a livello paratiroideo, il fosforo stimola direttamente l'mRNA del paratormone (PTH), indipendentemente dai livelli di calcio e di vitamina D, e può indurre iperplasia paratiroidea (4). Il perdurare dell'iperfosforemia può anche ridurre l'efficacia terapeutica del trattamento con la vitamina D (5). Il fosforo rappresenta anche un fattore di rischio indipendente di mortalità nei pazienti in emodialisi, dopo aggiustamento per altri fattori di comorbidità (6, 7). La Tabella I illustra il rischio relativo di mortalità, stimato con analisi multivariata, per diversi intervalli di fosforemia e per un valore di PTH >600 pg/mL (7).

Dal momento che la maggior parte delle conseguenze dell'alterato metabolismo minerale e del danno cardiovascolare sono spesso irreversibili, è necessario che la prevenzione di tale disfunzione avvenga precocemente in corso di IRC.

Nel 1980, il gruppo di Maschio (8) ha evidenziato come la riduzione dell'introduzione di fosfati con la dieta, rappresenti un passo importante nella prevenzione e nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario. In particolare, gli Autori suggerivano la restrizione dei fosfati per valori di *clearance* della creatinina anche al di sopra di 30 mL/min. Infatti, nei loro studi di cinetica dei fosfati, l'omeostasi del fosforo risultava alterata anche in fasi più precoci dell'IRC (creatinemia 1.55-2.8 mg/dL).

Aparicio e Combe, nel 1994 (9) hanno dimostrato come un ridotto apporto di fosforo, ottenuto attraverso una VLPD, sia efficace nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario, e come tale effetto sia indipendente dalle variazioni del calcio e della vitamina D. Essi hanno sottoposto sette soggetti con IRC (stadio V) e iperparatiroidismo secondario (PTH >150 pg/mL) ad una dieta VLPD (0.4 g/kg p.c./die, 35 Kcal/kg). Tale dieta è stata supplementata con chetoanaloghi, calcio carbonato e vitamina B12, ferro e vitamina D, con un contenuto di fosforo di circa 800 mg/die. Dopo circa tre mesi di dieta, si è osservata una significativa riduzione del PTH (da 251 a 127 pg/mL) e della fosforemia; le variazioni di calcio, vitamina D e fosfatasi alcalina non sono state invece statisticamente significative.

Il fosforo risulta una costituente chiave delle proteine di origine animale (1 g di proteine contiene circa 13 mg di fosforo): un metodo per ridurre ulteriormente il contenuto dei fosfati con la dieta è quello della bollitu-

TABELLA I - 40.538 PAZIENTI IN EMODIALISI; UN VALORE DI FOSFOREMIA DURANTE GLI ULTIMI TRE MESI DEL 1997; RISCHIO DI MORTE ATTRAVERSO ANALISI MULTIVARIATE, UTILIZZANDO COME PARAMETRI DI CORRELAZIONE CA, P, CAXP E PTH

Fosforo (mg/dL)	Rischio Relativo
5.0-6.0	1.07
6.0-7.0	1.25
7.0-8.0	1.43
8.0-9.0	1.67
>9.0	2.02
PTH (pg/mL)	Rischio Relativo
>600	Aumentato

ra. La bollitura riduce una serie di minerali tra cui il fosforo: in media, il 21-27% di fosforo può essere eliminato dai vegetali come dai cibi animali.

L'efficacia della restrizione del fosforo si evidenzia anche nei confronti dei livelli di vitamina D, infatti, soggetti trattati con LPD, presentavano un incremento dei livelli di calcitriolo (10).

Un altro effetto della restrizione del fosforo nella dieta è legato al rallentamento della progressione della malattia renale. Barsotti et al. (11), alcuni anni addietro, hanno suggerito come fosse l'effetto della riduzione dei fosfati più che quello delle proteine a rallentare la progressione del danno renale. Anche in un modello sperimentale di "rat remnant kidney", è stata dimostrata l'azione apparentemente indipendente del fosforo rispetto a quello delle proteine (12), nonostante ciò, risulta difficile discriminare tra i due effetti per l'intima correlazione tra proteine e fosfati nelle diete.

Una delle ragioni dell'effetto tossico del fosforo nel rene può essere legato alla sua precipitazione intratubulare ed interstiziale, con conseguente reazione infiammatoria che conduce alla fibrosi e sclerosi dell'organo ("precipitation-calcification hypothesis") (13).

Per tali ragioni, un ridotto apporto di fosforo con la dieta va raccomandato nel momento in cui la funzione renale si riduce al di sotto di circa 50-60 mL/min, infatti gli incrementi del fosforo si osservano già in tale fase dell'IRC (14). Una precoce restrizione del fosforo è pertanto necessaria per la prevenzione e la correzione dell'iperplasia paratiroidea e, di conseguenza, dell'iperparatiroidismo secondario, per la prevenzione delle malattie cardiovascolari e forse per ritardare la progressione della malattia renale.

RUOLO DEL CALCIO NELLA DIETA

Come noto, le variazioni delle concentrazioni del calcio nel sangue modulano in maniera istantanea il rilascio di paratormone attraverso l'inattivazione di alcuni recettori sensibili al calcio (CaR, "calcium-sensing receptors"): se tale ridotta concentrazione si prolunga per giorni, settimane o mesi, può insorgere un'iperplasia delle ghiandole paratiroidi, l'alterazione morfologica più caratteristica dell'iperparatiroidismo secondario.

Responsabili dell'ipocalcemia osservabile in corso d'IRC, sono fattori intrinseci di tale patologia e fattori conseguenti al suo trattamento. In primo luogo il ridotto assorbimento intestinale di calcio, per un deficit della forma attivata della vitamina D e per il ridotto trasporto intestinale di calcio vitamina D dipendente; in secondo luogo, alla limitazione dell'introito di proteine, attuata in corso di malattia renale, consegue un ridotto apporto di calcio con la dieta. Infatti, il contenuto medio di calcio nelle diete ipoproteiche è di 500-600 mg/die, ben lontano da quello raccomandato come RDA ("recommended dietary allowance"), e che è di circa 1000-1200 mg/die. È tuttavia importante sottolineare che, se da una parte il ridotto introito di proteine riduce il contenuto di calcio nella dieta, esso riduce anche l'acidosi metabolica che si accompagna ad un elevato apporto di proteine in presenza di ridotta funzione renale, con conseguente minor riassorbimento osseo di calcio. Per prevenire l'iperparatiroidismo secondario dell'IRC, è necessario agire attraverso la somministrazione della forma attivata della vitamina D e attraverso l'utilizzo di supplementi dietetici di calcio.

Il rapporto tra contenuto proteico della dieta ed escrezione urinaria di calcio è noto da parecchi anni: all'aumentare dell'introito proteico, s'osserva un aumento dell'escrezione del calcio urinario. In particolare, alcuni Autori hanno mostrato che nel trattamento della calcolosi renale da ossalato di calcio, si ottengono i risultati migliori con le diete a basso contenuto di proteine animali e a normale tenore di calcio, con riduzione delle recidive di calcolosi da ossalato di calcio, riduzione della calciuria e riduzione dell'escrezione urinaria di ossalati, rispetto a quanto osservato nelle diete ipocalciche (15).

Negli ultimi anni, alcuni studi mirati ad analizzare i rapporti fra contenuto proteico della dieta, incidenza di osteoporosi e conseguenti fratture ossee hanno dato risultati contrastanti: alcuni studi epidemiologici, che peraltro non erano rivolti alla popolazione nefropatica, conducevano ad ipotizzare una correlazione positiva tra introito proteico e fratture dell'anca (16-20), ma un altro studio recente evidenziava una correlazione opposta (21). Tra i meccanismi che sono ipotizzati per spiegare l'effetto osteo-demineralizzante della dieta ad alto contenuto proteico vi è l'aumentato carico di acidi

che si generano con tale dieta: tali acidi, quando siano particolarmente elevati, sarebbero tamponati dall'osso a spese di una sua dissoluzione minerale con conseguente perdita di tessuto osseo (22). A favore di tale ipotesi, l'entità dell'escrezione urinaria del calcio durante una dieta iperproteica appare dipendente dal contenuto sulfurico degli aminoacidi delle proteine, che, come noto, generano apprezzabili quantità di acidi fissi.

Alcuni studi effettuati per valutare l'impatto delle alterazioni ossee in seguito a brevi periodi di dieta ad alto e basso contenuto proteico hanno dato risultati interessanti ma spesso contraddittori. Tali studi, pur se effettuati in popolazioni con normofunzione renale e con l'obiettivo di prevenire l'osteoporosi, sono importanti perché evidenziano i rapporti diretti tra contenuto proteico della dieta, apporto di calcio ed alterazioni del paratormone e delle ossa.

In particolare, si è dimostrato che il ridotto contenuto proteico nella dieta (0.7 g prot/kg p.c.) induce un ridotto assorbimento intestinale di calcio, con conseguente ipocalciuria e incremento dei livelli di paratormone già dal quarto giorno di dieta ipoproteica (23). Tuttavia, in un altro studio, Campbell et al. hanno ottenuto risultati esattamente opposti, senza osservare, dopo 12 giorni, differenze nei valori di paratormone tra i soggetti sottoposti a tre tipi di diete a variabile contenuto proteico (0.5 g/kg, 0.7 g/kg e 1.5 g/kg).

In un altro studio, il passaggio isocalorico da una dieta a minore (0.78 g/kg) verso una a maggiore (1.55 g/kg) contenuto proteico con concomitante riduzione dell'introito di carboidrati, non produceva effetti né sui livelli di paratormone, né sui marker di riassorbimento osseo (N-telopeptide), ma, al contrario, determinava un aumento dell'ossificazione evidenziato da un incremento del fattore di crescita osseo IGF-1 (24).

CONCLUSIONI

L'iperfosforemia è un fattore di rischio indipendente di mortalità. La LPD risolve il problema di ridurre l'apporto di fosforo per la stretta associazione delle proteine con i fosfati. Non può essere tuttavia trascurato il rischio di stimolare le ghiandole paratiroidi attraverso il ridotto introito di calcio. Per ovviare a tale carenza, sino dalle fasi più precoci dell'IRC si effettua una supplementazione di calcio che sarà sempre più elevata, mano a mano che peggiora la funzione renale o che si riduce il contenuto proteico della dieta. L'unico problema legato a tale supplementazione è la "compliance" dei pazienti, che gli studi in letteratura indicano ridursi all'aumentare del numero di compresse da assumere.

RIASSUNTO

Ipocalcemia, iperfosforemia, riduzione della sintesi di 1-25-diidrossivitamina D, dei livelli di calcitriolo sierico e dell'espressione dei recettori della vitamina D sulle cellule paratiroidi con conseguente aumento dei livelli di paratormone e iperparatiroidismo secondario sono le alterazioni del metabolismo minerale che condizionano la sopravvivenza del paziente uremico. Il fosforo, in particolare, ha dimostrato d'essere un fattore di rischio indipendente di mortalità nei pazienti in emodialisi e ha un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'iperparatiroidismo secondario. Ridurre l'assunzione di fosforo con una dieta ipoproteica rallenta la progressione della malattia

renale. Quanto all'ipocalcemia caratteristica della insufficienza renale cronica (IRC), questa è legata al ridotto assorbimento intestinale di calcio e alla riduzione spontanea dell'introito proteico in corso di nefropatia evolutiva. Per prevenire l'iperparatiroidismo secondario, è necessario somministrare vitamina D in forma attivata e supplementi dietetici di calcio, in modo correlato al peggioramento della funzione renale e del contenuto di proteine della dieta ipoproteica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Slatopolsky E. The role of calcium, phosphorus and vitamin D metabolism in the development of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl. 3): 3-8.
2. Arenas MD, Alvarez-Ude F, Gil MT, et al. Application of NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease: changes of clinical practices and their effects on outcomes and quality standards in three haemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1663-8. Epub Feb 7.
3. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, et al. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1845-52.
4. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996; 97: 2534-40.
5. Llach F, Yudd M. The importance of hyperphosphataemia in the severity of hyperparathyroidism and its treatment in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl. 3): 57-61.
6. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17.
7. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208-18.
8. Maschio G, Tessitore N, D'Angelo A, et al. Early dietary phosphorus restriction and calcium supplementation in the prevention of renal osteodystrophy. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 1546-54.
9. Combe C, Aparicio M. Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 1381-6.
10. Wilske J, Attman PO. Increase of calcitriol during treatment with protein-reduced diet in patients with renal failure. *Nephron* 1994; 66: 421-5.
11. Barsotti G, Giannoni A, Morelli E, et al. The decline of renal function slowed by very low phosphorus intake in chronic renal patients following a low nitrogen diet. *Clin Nephrol* 1984; 21: 54-9.
12. Koizumi T, Murakami K, Nakayama H, Kuwahara T, Yoshinari Ohnishi. Role of dietary phosphorus in the progression of renal failure. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 295: 917-21.
13. Lau K. Phosphate excess and progressive renal failure: the precipitation calcification hypothesis. *Kidney Int* 1989; 36: 918-37.
14. Hsu CY, Chertow GM. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1419-25.
15. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*, 2002; 346: 77-84.
16. Hegsted DM. Calcium and osteoporosis. *J Nutr* 1986; 116: 2316-9.
17. Abelow BJ, Holford TR, Insogna KL. Cross-cultural association between dietary animal protein and hip fracture: a hypothesis. *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 14-8.
18. Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA. Protein consumption and bone fractures in women. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 472-9.
19. Meyer HE, Pedersen JL, Løken EB, Tverdal A. Dietary factors and the incidence of hip fracture in middle-aged Norwegians. A prospective study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 117-23.
20. Frassetto LA, Todd KM, Morris RC Jr, Sebastian A. Worldwide incidence of hip fracture in elderly women: relation to consumption of animal and vegetable foods. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M585-92.
21. Munger RG, Cerhan JR, Chiu BC. Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 147-52.
22. Barzel US, Massey LK. Excess dietary protein can adversely affect bone. *J Nutr*, 1998; 128: 1051-3.
23. Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Dietary protein affects intestinal calcium absorption. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 859-65.
24. Dawson-Hughes B, Harris SS, Rasmussen H, Song L, Dallal GE. Effect of dietary protein supplements on calcium excretion in healthy older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1169-73.