



MECCANISMI DI TRASPORTO DEL FOSFATO NELL'INTESTINO E NEL RENE

Massimo Senatore, Agata Mollica, Teresa Papalia, Renzo Bonfiglio

U.O.C. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale "Annunziata", Cosenza

Intestinal and renal transport mechanisms of phosphate

Since phosphorus plays a critical role in diverse biological processes, regulation of the phosphorus balance and homeostasis are critical to the well-being of the organism. Recent findings point to the presence of a phosphate-sensing mechanism in the various organs and the presence of novel intestinal effectors that alter the renal phosphate excretion after the ingestion of a phosphate-containing meal. Recent studies have provided strong evidence that the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIIb is responsible for sodium-dependent phosphate absorption by the small intestine, and this protein might link changes in dietary phosphate to altered renal phosphate excretion in order to maintain the phosphate balance. It has been established that different regions of the small intestine respond differently to acute or chronic changes in dietary phosphate load and that phosphatonins inhibit both renal and intestinal phosphate transport.

Conflict of interest: None

Financial support: The authors have received no financial support for the preparation of the manuscript

KEY WORDS:

Phosphatonins,
Small intestine,
Kidney,
Phosphorus
transportation

PAROLE CHIAVE:

Fosfatone,
Piccolo intestino,
Rene,
Trasporto del
fosforo

Indirizzo degli Autori:

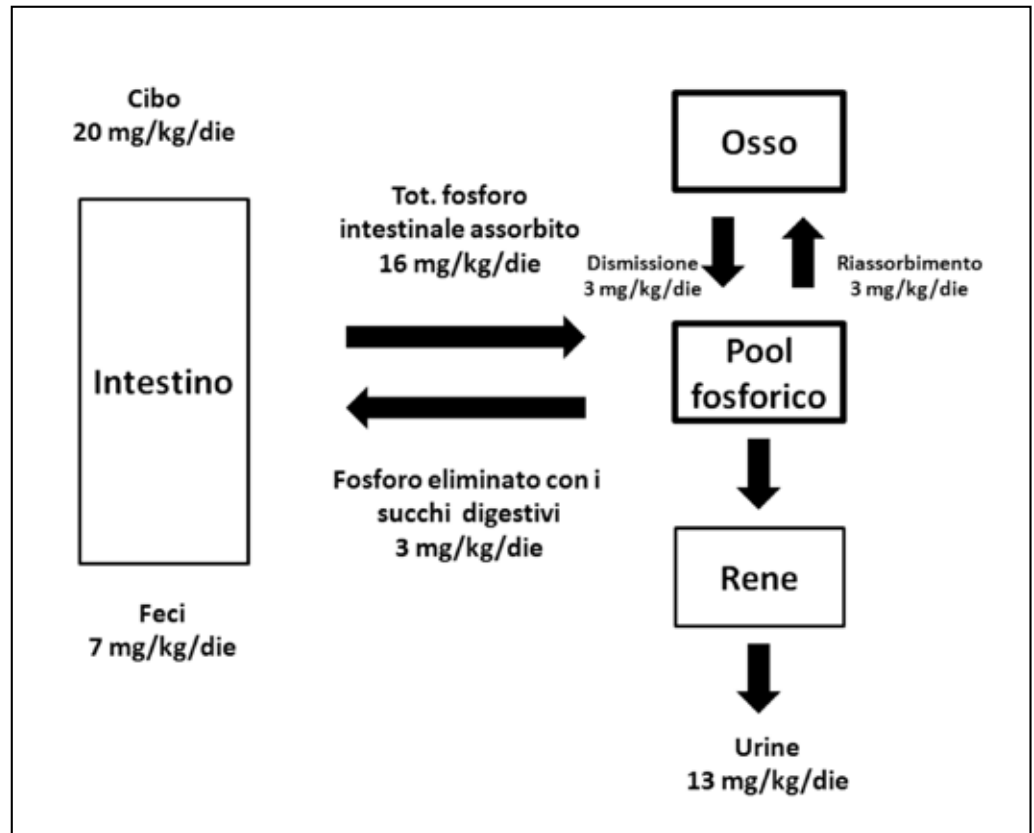
Dr. Massimo Senatore
Piazza dei Bruzi 5
87100 Cosenza
e-mail: senatorem@yahoo.com

INTRODUZIONE

Il fosforo svolge un ruolo critico in molti processi biologici, tra cui il metabolismo energetico, la fosforilazione di proteine necessarie alla trasmissione cellulare, il metabolismo degli acidi nucleici e il mantenimento dell'integrità della membrana e della mineralizzazione ossea. Nell'uomo adulto, il contenuto di fosforo varia tra i 15 mol e i 20 mol (12 g/kg), la maggior parte del quale (80-90%) è presente nelle ossa sotto forma di idrossiapatite (1). Il resto è presente nei tessuti molli, nel liquido extracellulare e negli eritrociti. Il fosforo dei tessuti molli è pari allo 0.1%-0.3% del tessuto di peso secco (~ 59 mmol/kg della massa muscolare). Nel siero, il fosforo esiste come fosfato inorganico, fosforo lipidico ed estere fosforico (nelle seguenti concentrazioni: 0.71 ~ 1.36 mmol, 2.23 ~ 3.13 mmol e 0.86 ~ 1.45 mmol, rispettivamente). Una dieta normofosforica contiene ~ 20 mg.kg⁻¹.die⁻¹ (~ 1,500 mg) di fosforo. Di questo, ~ 16 mg.kg⁻¹.die⁻¹ sono riassorbiti nell'intestino prossimale. Approssimativamente, ~ 3 mg.kg⁻¹.die⁻¹ (~ 200 mg) sono secreti nell'intestino attraverso le secrezioni pancreatiche e intestinali, portando a un assorbimento netto di fosforo di ~ 13 mg.kg⁻¹.die⁻¹ (~ 900 mg). Circa 7 mg.kg⁻¹.die⁻¹ vengono escreti con

le feci. Il fosforo assorbito entra nel liquido extracellulare ed entra o esce dall'osso secondo necessità. Il tasso del *remodelling* osseo è importante nel determinare la concentrazione sierica di fosforo nel *pool* extracellulare. Il fosforo sierico è filtrato nel glomerulo ed entra nel fluido tubulare. Circa 13 mg.kg⁻¹.die⁻¹ di fosforo sono escreti con le urine (Fig. 1). Recentemente è emerso un gruppo di fattori, definiti fosfatone, noti come principali regolatori dell'omeostasi del fosforo; queste molecole suggeriscono l'esistenza di una complessa rete di interazioni umorali e *feedback* tra intestino, rene e tessuto osseo. La maggior parte del trasporto fosforo transepiteliale a livello intestinale e renale è mediata dalla famiglia di trasportatori di tipo II che comprendono NaPi-IIa, NaPi-IIb e NaPi-IIc. Questi trasportatori sono responsabili del mantenimento della concentrazione sierica del fosforo. Ultimi studi sperimentali hanno evidenziato un altro tipo di trasportatore, definito di tipo III, presente in due isoforme: PiT1 e PiT2. Tali trasportatori sono stati localizzati sulle membrane basolaterali delle cellule tubulari prossimali e sugli enterociti. Non è ancora chiaro se essi siano presenti anche a livello delle membrane apicali; comunque la loro attivazione medierebbe l'ingresso nelle cellule del fosforo

Fig. 1 - Aspetti quantitativi del bilancio del fosforo nell'uomo.



proveniente dal liquido interstiziale (2, 3) (Tab. I). Le famiglie di trasportatori di tipo II e di tipo III presentano caratteristiche differenti; differiscono nell'avidità per il fosforo e presentano un comportamento differente di fronte all'acido fosfonofornico (PFA). I trasportatori di tipo II hanno una preferenza per il fosforo divalente e sono inibiti dal PFA. I trasportatori di tipo III preferiscono il fosforo monovalente e non sono inibiti dal PFA.

TRASPORTO DEL FOSFORO A LIVELLO RENALE

Nel rene, il fosforo viene filtrato a livello glomerulare e poi riassorbito quasi esclusivamente nel tubulo prossimale. La quantità di fosforo riassorbito dal tubulo prossimale contribuisce a determinare, nei soggetti con funzione renale normale o moderatamente ridotta, i livelli sierici di fosfato. La membrana apicale delle cellule del tubulo prossimale renale esprime due di tipi di cotrasportatori sodio-fosforo, NaPi-IIa e NaPi-IIc: essi riassorbono il fosforo dal filtrato glomerulare (4, 5). NaPi-IIa e NaPi-IIc hanno affinità simili per il fosforo, ma differiscono per la stechiometria rispetto agli ioni sodio (NaPi-IIa trasporta tre ioni di sodio con

TABELLA I - I PRINCIPALI TRASPORTATORI RENALI E INTESTINALI DEL FOSFORO E I FATTORI CHE NE INFLUENZANO L'ATTIVITÀ

Trasportatori	Sede	Fattori regolatori
NaPi-IIa	Rene	PTH, FGF-23, MEPE, sFRP-4, P dietetico
NaPi-IIc	Rene	FGF-23, P dietetico
PiT2	Rene	P dietetico
NaPi-IIb	Duodeno/digiuno	1.25(OH) ₂ D ₃ , P dietetico
PiT1	Duodeno/digiuno	?

fosfato, mentre NaPi-IIc ne trasporta solo due) (4, 6, 7) e per la differente regolazione ormonale; inoltre, studi effettuati sui ratti suggeriscono che il trasportatore NaPi-IIc è preferibilmente espresso prima dell'età dello svezzamento, epoca dopo la quale la sua espressione comincia a scendere. Queste differenze possono spiegare perché il difetto della funzione dei NaPi-IIa non può essere compensato da NaPi-IIc in tarda età (4). È interessante notare come sebbene i topi con doppio *knockout* per NaPi-IIa e NaPi-IIc mostrino una severa

ipofosfatemia, essi conservano ancora un residuo riassorbimento renale di fosforo (8). Allo stato attuale, tra i trasportatori di tipo III, solo il PiT2 è stato localizzato nel rene e la sua presenza è regolata dal fosforo dietetico. La sua localizzazione nei ratti dipende dal carico di fosforo dietetico: nei ratti a dieta normofosforica la proteina è ristretta solo al segmento S1, mentre la restrizione dietetica fosforica induce espressione di PiT2 in tutti i segmenti del tubulo prossimale (9). Nel rene, il trasportatore di tipo III si adatta al fosforo dietetico più lentamente rispetto ai trasportatori di tipo II; l'espressione della proteina PiT2 è evidenziabile solo dopo 8 ore (10). Tuttavia, sebbene le modificazioni dei livelli proteici suggeriscano come PiT2 possa avere un ruolo nel riassorbimento renale del fosforo, evidenze chiare sulla sua funzione sono ancora mancanti.

I cotrasportatori del fosforo tipo II sono controllati dall'ormone paratiroideo (PTH) e dal *fibroblast growth factor 23* (FGF-23). Il PTH si lega al recettore di tipo 1 del PTH sulle cellule tubulari prossimali e attraverso la via del cAMP e della fosfolipasi C determina una riduzione del trasporto renale di fosforo. È ormai associato che il PTH induce l'internalizzazione del NaPi-IIa dalla membrana apicale delle cellule del tubulo prossimale (11) e per questa azione è richiesta la presenza di un fattore regolatore scambiatore sodio-protona 1 (NHERF1). NHERF1 appartiene alla famiglia delle proteine con dominio PSD95/Dlg/ZO-1 (PDZ). Esso contiene due domini PDZ che si legano da un lato alla porzione carbossi-terminale del NaPi-IIa e dall'altro al recettore 1 del PTH (12, 13). Il ruolo principale del PTH negli adulti è di mantenere costante la concentrazione sierica di calcio ionizzato, non la fosforemia. Infatti la secrezione di PTH è intimamente influenzata dalla concentrazione di calcio attraverso il sensore di calcio. Il PTH aumenta l'escrezione urinaria di fosfato, ma un ruolo diretto del fosforo sulla secrezione di PTH è difficile da valutare visto che le modificazioni della fosforemia modificano le concentrazioni di calcio ionizzato. L'ipofosfatemia con inadeguata escrezione urinaria di fosforo può verificarsi in assenza di iperparatiroidismo, e questo suggerisce l'esistenza di fattori fosfaturici non PTH-dipendenti. L'FGF-23 è il più caratterizzato tra questi fattori. L'FGF-23 è un peptide composto da 251 aminoacidi secreto dagli osteociti e dagli osteoblasti; esso riduce l'espressione di mRNA dei NaPi-IIa e NaPi-IIc legandosi al recettore Klotho sulla superficie basale della cellula tubulare prossimale (14, 15). L'FGF-23 inibisce inoltre l'espressione dell'1- α -idrossilasi nel tubulo renale prossimale e stimola la 24-idrossilasi, l'enzima che converte il calcitriolo e il 25-OH vitamina D in metaboliti inattivi (16-18). Recenti studi suggeriscono che l'FGF-23 può controllare la sintesi e la secrezione di PTH (Fig. 2). L'iniezione di FGF-23 negli animali diminuisce rapidamente la secrezione

di PTH in 10 minuti attraverso la via della *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) (19), ma inibisce anche l'espressione del gene del PTH nelle paratiroidi (19). Oltre alla sua funzione nel tubulo renale prossimale, l'FGF-23 incrementa in maniera dose-dipendente l'espressione dell'1- α -idrossilasi nelle cellule paratiroidi bovine (20), enzima che può a sua volta contribuire a ridurre l'espressione del gene del PTH.

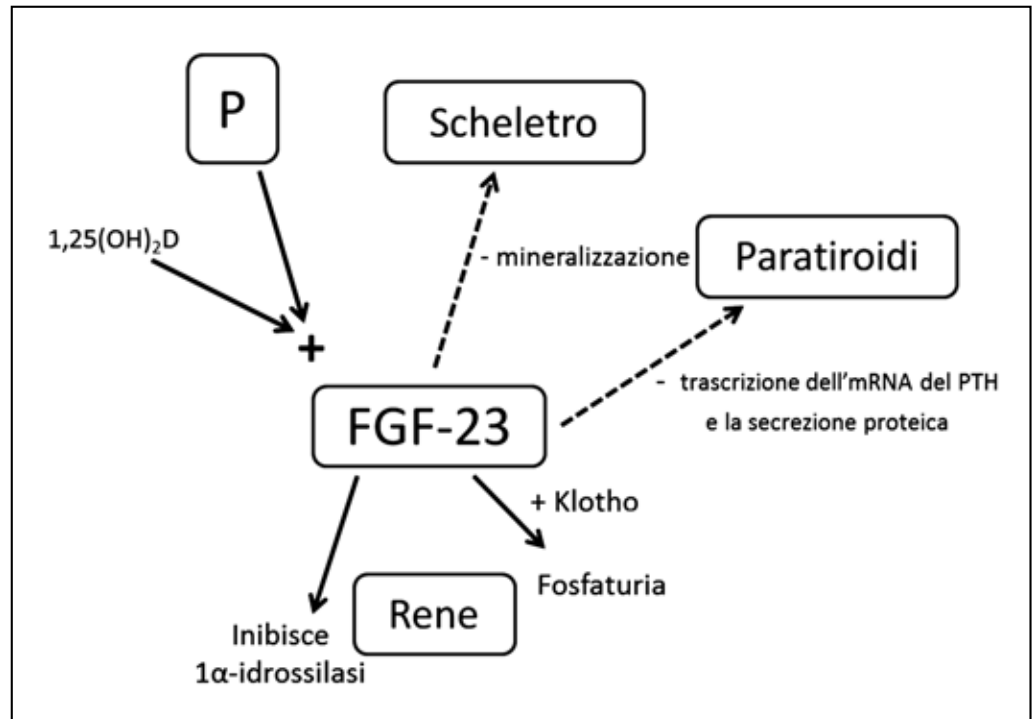
I principali fattori sistemici che stimolano la secrezione di FGF-23 sembrano essere l'aumentata concentrazione sierica dell'1.25 (OH)₂D e un maggiore *intake* di fosforo nella dieta (19); 1.25 (OH)₂D stimola direttamente l'espressione di FGF-23 negli osteociti legandosi alla regione *promoter* del gene *Fgf23* (20). Le concentrazioni di FGF-23 aumentano nelle prime fasi dell'insufficienza renale cronica, forse già al momento in cui la filtrazione glomerulare stimata (eGFR) scende sotto i 90 mL/min per 1.73 m², e aumentano costantemente con la progressione della malattia renale, al punto tale che quando i pazienti raggiungono la fase terminale della malattia renale, i livelli di FGF-23 possono arrivare fino a 1000 volte al di sopra del *range* di normalità (21). I meccanismi coinvolti nella regolazione della secrezione dell'FGF-23 da parte del fosforo nella dieta non sono molto chiari (19). È interessante notare che studi *in vitro* e *in vivo* non sono riusciti finora a dimostrare una consistente relazione tra l'aumento del fosforo sierico e l'aumento della secrezione sierica di FGF-23 (20, 22), suggerendo che il fosforo di per sé non può direttamente regolare l'FGF-23. Resta ancora da determinare se il fosforo regola la sintesi dell'FGF-23, magari attraverso meccanismi indiretti.

TRASPORTO DEL FOSFORO A LIVELLO INTESTINALE

Molto poco si sa circa il trasporto del fosforo a livello intestinale. I primi studi nel ratto hanno rilevato che il duodeno e il digiuno sono responsabili per la maggior parte dell'assorbimento intestinale di fosforo (23). Il tipo di trasportatore di fosforo NaPi-IIb è stato da tempo identificato e proposto come unico deputato al trasporto del fosforo a livello intestinale (24); in seguito si è dimostrato che il trasportatore NaPi-IIb è regolato da una serie di fattori, tra cui l'1.25-diidrossivitamina D₃ (1.25(OH)₂D₃) e il carico di fosforo dietetico (25, 26).

Gli studi immunostochimici nei topi hanno localizzato il trasportatore NaPi-IIb sull'orletto a spazzola dei villi (27). Altri lavori mediante autoradiografia hanno dimostrato che l'assorbimento di fosforo è limitato agli enterociti della regione medio-superiore dei villi duodenali e digiunali (28), una regione questa che è impegnata anche per la diffusione attiva di altri substrati come il glucosio (29), il ferro (30) e il trasporto del calcio stimolato dall'1.25(OH)₂D₃ (31). Studi su ratto han-

Fig. 2 - La secrezione di FGF-23 è stimolata dall'1,25D e da un esaltato intake di fosforo dietetico. L'FGF-23, legandosi al recettore klotho, riduce l'espressione dell'mRNA dei NaPi-IIa e dei NaPi-IIc e inibisce l'1 α -idrossilasi nel tubulo renale. Inoltre esso potrebbe avere un'azione inibitoria sulla mineralizzazione ossea e sulla trascrizione dell'mRNA del PTH e sulla secrezione proteica.



no evidenziato come sebbene l'assorbimento massimale attraverso il piccolo intestino sia presente soprattutto nel duodeno e nel digiuno, una piccola parte di assorbimento fosforico si verifichi anche nell'ileo (32). Il *pattern* visto nei ratti è simile a quello riportato nell'uomo (33). Il coinvolgimento della proteina NaPi-IIb nel riassorbimento del fosforo sodio-dipendente è stato rilevato utilizzando sperimentalmente il PFA (34) e la nicotina (35), che sono entrambi inibitori del secondo tipo di trasportatori del fosforo, e definitivamente confermato dal fatto che il trasporto del fosforo sodio-dipendente è assente in topi NaPi-IIb^{-/-} (35). La cosa interessante è che la mutazione che inattiva il trasportatore NaPi-IIb nell'uomo non sembra dare come risultato una significativa riduzione della fosforemia, come in realtà ci si sarebbe aspettato se tale proteina avesse avuto un ruolo dominante nell'assorbimento intestinale di fosforo (36). Tuttavia, c'è una chiara evidenza che, quando la proteina intestinale NaPi-IIb è *downregolata*, c'è un incremento nell'espressione renale della proteina NaPi-IIa (35); di contro, l'*upregulation* della NaPi-IIa renale è controbilanciata da un decremento dei livelli della proteina NaPi-IIb intestinale (37). Allo stato attuale, tali segnali compensatori tra rene e intestino finalizzati al mantenimento dei livelli normali della fosforemia non sono stati ancora identificati.

Così come nel rene, un recente studio ha identificato 2 tipi di trasportatori intestinali di tipo III, PiT1 e PiT2.

L'mRNA del PiT1 è stato saggiato nel piccolo intestino mentre i livelli di mRNA del PiT2 sono bassi in tutti i segmenti intestinali. L'espressione genica del NaPi-IIb e del PiT1 mRNA ricorre anche nel colon distale del ratto, una regione che non è usualmente considerata essere un sito di riassorbimento attivo di fosforo (Wagner, CA, *personal communication*). Il ruolo preciso dei trasportatori PiT nell'assorbimento intestinale di fosforo deve ancora essere determinato; tuttavia, considerato il recente riscontro che il trasporto di fosforo sodio-dipendente non è presente in topi NaPi-IIb^{-/-} (29), sembra non verosimile che il trasporto PiT-mediato costituisca un importante *pathway* alternativo all'assorbimento sodio-dipendente.

REGOLAZIONE DEL TRASPORTO DEL FOSFORO A LIVELLO INTESTINALE

Si ritiene che il fosforo dietetico e l'1,25(OH)₂D₃ siano i più importanti regolatori fisiologici dell'assorbimento intestinale di fosforo (25, 26) anche se oggi è sempre più evidente un ruolo in questo campo delle fosfatoni (38, 39). L'opinione degli studiosi è che il PTH non regoli l'espressione diretta del NaPi-IIb (40) ma il PTH può influenzare il trasporto intestinale di fosforo indirettamente attraverso il suo effetto stimolatorio sulla sintesi di 1,25(OH)₂D₃.

Alcuni studi hanno suggerito che l'aumento del trasporto di fosforo intestinale indotto da una dieta ipofosforica dipenda dalla stimolazione dell' $1-\alpha$ -idrossilasi renale che porta a sua volta sia a un incremento dell' $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sia a un'augmentata espressione di proteine NaPi-IIb (41, 42). Tuttavia, la scoperta che l'*upregulation* di NaPi-IIb in risposta a una dieta ipofosforica si verifica in topi in cui è assente il recettore della vitamina D e in topi deficienti dell' $1-\alpha$ -idrossilasi (43, 44) porta a dedurre che le alterazioni indotte dalla dieta nell'assorbimento intestinale di fosforo possono occorrere indipendentemente dai cambiamenti nell' $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$. L'attenzione degli studiosi è ora spostata alle risposte regionali del piccolo intestino di fronte ai cambiamenti nell'introito dietetico di fosforo e allo status dell' $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$. L'adattamento dei ratti a una dieta ipofosforica di 7 giorni ottiene come risultato un incremento dell'espressione dei NaPi-IIb nel digiuno ma non nel duodeno (45). Una simile risposta è vista nel ratto trattato per 24 ore con $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (32). Quando i ratti si adattano a una dieta ipofosforica e poi vengono esposti acutamente a una dieta iperfosforica, questi mostrano un incremento inaspettato dei NaPi-IIb nel duodeno ma non nel digiuno (39). Queste scoperte sottolineano l'importanza delle proteine NaPi-IIb nell'adattamento acuto e cronico al trasporto intestinale del fosforo.

In questi ultimi anni è emerso un gruppo di proteine aventi effetto fosfaturico, le fosfatoni. Quelle di corrente interesse sono l'FGF-23 (46), l'FGF-7 (47), la *secreted frizzled-related protein 4* (sFRP-4) (48) e la fosfoglicoproteina extracellulare di matrice (MEPE) (49). Tutte queste hanno mostrato di indurre ipofosfatemia attraverso una riduzione dell'espressione della proteina NaPi-IIb e un incremento dell'escrezione renale di fosforo (50); comunque i loro effetti sul trasporto intestinale di fosforo sono ancora poco noti.

L'FGF-23 determina una diminuzione dell' $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ attraverso la sua influenza sull'attività renale dell' $1-\alpha$ -idrossilasi (51) e ciò comporta un ridotto trasporto intestinale sodio-dipendente del fosforo dovuto, in parte, a una diminuita espressione della proteina NaPi-IIb (52).

MEPE è la sola fosfatoni nota in grado di influenzare l'assorbimento intestinale di fosforo; essa inibisce l'assorbimento intestinale indipendentemente dai cambiamenti dei livelli circolanti di $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e il suo effetto sul trasporto del fosforo è confinato al digiuno (38). MEPE è prodotta dagli osteoblasti, dagli osteociti e dagli odontoblasti (53); l'mRNA di MEPE è stato saggiato nel rene a livello della membrana apicale dei tubuli convoluti prossimali (54) e nel piccolo intestino ma i livelli più alti sono presenti nel duodeno. Questo suggerisce che MEPE possa essere un regolatore locale del trasporto del fosforo sia nel rene che nel piccolo intestino. Ancora non è nota la potenziale influenza dell'FGF-7 e

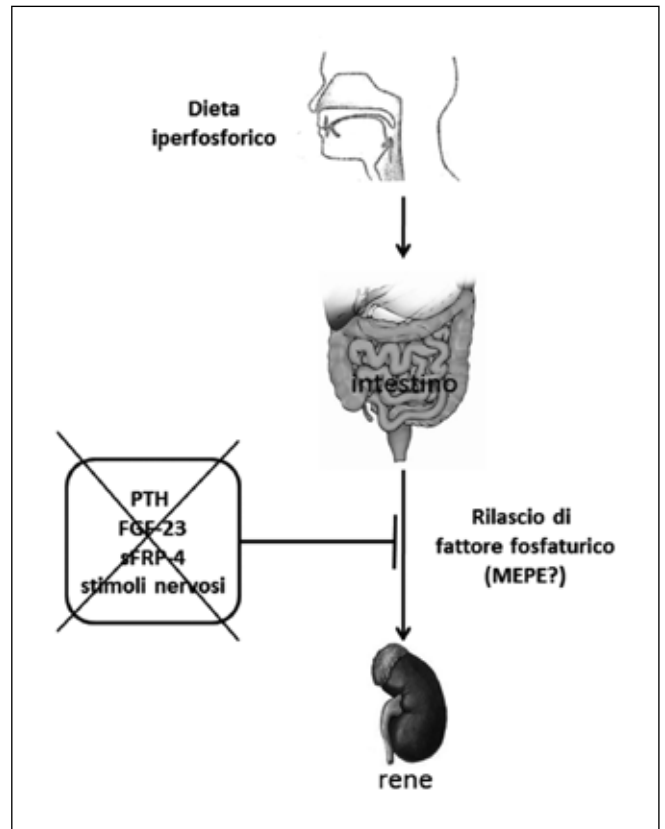


Fig. 3 - Dopo l'esposizione acuta a una dieta iperfosforica, il piccolo intestino secerne una sostanza (probabilmente MEPE) che esercita un'azione fosfaturica sul rene. Tale risposta non è mediata da PTH, FGF-23, sFRP-4 o da stimoli nervosi.

dell'sFRP-4 sul trasporto intestinale di fosforo. Le attuali evidenze suggeriscono che le fosfatoni presentano un complesso *network* di azioni interconnesse sia nel rene che nell'intestino finalizzate al controllo del bilancio fosforico nella prevenzione dell'iperfosforemia.

INTERAZIONI INTESTINO-RENE NEL CONTROLLO DELLA FOSFATEMIA

È stato recentemente proposto che la mucosa del piccolo intestino secerne una sostanza che presenta un comportamento fosfatonino-simile nel rene (55). Tale risposta non è mediata da PTH, FGF-23, sFRP-4 e da modificazioni del GFR o da stimoli nervosi. MEPE potrebbe essere la "fosfatonina intestinale" proposta da Berndt et al. (50). L'esistenza di questa molecola intestinale fosfaturica è molto verosimile nell'esposizione acuta a una dieta ricca di fosforo (Fig. 3), stato in cui aumenta rapidamente la fosforemia e a cui contribuisce soprattutto un incremento dell'espressione dei trasportatori NaPi-IIb duodenali (56). Questo adattamento è associato a una diminuzione dell'espressione

dei NaPi-IIa a livello renale, presumibilmente per compensare il bilancio fosforico. Siccome i livelli elevati di fosfatemia postprandiali sono legati a un aumentato rischio cardiovascolare, soprattutto nei pazienti in IRC (55), diventa quindi preminente conoscere le azioni di questo fattore fosforico, considerato che esso può avere implicazioni nel controllo del trasporto del fosforo intestinale in risposta a un apporto dietetico alterato e/o nel *management* dell'iperfosforemia.

TRASPORTO INTESTINALE DEL FOSFORO NELL'IRC

La nefrectomia 5/6 sperimentale sugli animali è un buon modello di IRC clinica (57) ed è ampiamente usata per studiare gli effetti dell'IRC sul bilancio del fosforo. Negli animali con nefrectomia 5/6 l'escrezione urinaria del fosforo è aumentata, conseguenza di una diminuita espressione dei NaPi-IIa renali (58), mentre il trasporto intestinale del fosforo e l'espressione dei NaPi-IIb non sono influenzati in questo modello (28). Il fatto che l'IRC abbia differenti effetti sull'assorbimento del fosforo sia a livello renale che intestinale suggerisce che esistono meccanismi specifici atti a regolare il trasporto di fosforo in questi organi. Se da un lato il PTH è considerato essere il maggiore regolatore fisiologico del riassorbimento del fosforo, visto che alti livelli circolanti di PTH stimolano l'endocitosi rapida dei NaPi-IIa dalla membrana apicale delle cellule del tubulo prossimale (59), dall'altro esso non influenza direttamente l'espressione intestinale di NaPi-IIb (60) e questo potrebbe spiegare, almeno in parte, l'assenza dei cambiamenti nell'assorbimento del fosforo a livello intestinale nell'IRC. Considerati gli aumentati livelli sierici di FGF-23 e la deficienza dell' $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ nell'IRC, dovremmo aspettarci un'inibizione del trasporto intestinale di fosforo. In realtà l'assorbimento intestinale di fosforo nell'IRC rimane inalterato e nei ratti con IRC assistiamo a un decremento di FGF-23 e a un incremento di $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in risposta a una restrizione dietetica fosforica (44). Allo stato attuale, i meccanismi responsabili di queste differenze nell'*handling* del fosforo in animali sani e nefrectomizzati 5/6 rimangono ancora parzialmente sconosciuti ma sembra chiaro che l'asse $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ recettore della vitamina D non influenzi l'assorbimento intestinale fosforico nell'IRC. Nel controllo dell'iperfosfatemia nell'IRC sono utilizzati chelanti come l'idrossido di alluminio, chelanti a base di calcio (calcio acetato e carbonato) e chelanti "alluminio e calcio-free" ma nessuno dei chelanti oggi disponibili in terapia sembra essere quello ideale. Conoscere bene i meccanismi di trasporto del fosforo sia a livello renale che intestinale consentirebbe un approccio alternativo all'uso di chelanti. Sono stati studiati differenti potenziali inibitori del fosforo. Il PFA è un inibitore competitivo del trasporto del fosforo sia a livello renale che intestinale

(61), ma studi su animale mostrano dati contraddittori circa la sua abilità a ridurre le iperfosforemie nei ratti (62). La somministrazione di nicotinamide ai pazienti emodializzati riduce l'iperfosforemia attraverso la diminuzione dell'*uptake* fosforico da parte della membrana apicale del digiuno (63), sebbene i trattamenti siano associati a effetti gastrointestinali che ne limitano l'uso clinico. La fosfofloreina, un derivato delle piante, ha mostrato una buona inibizione competitiva del trasporto renale e intestinale sodio-dipendente sia su animale che su uomo (64). Infine, il JTP-59557, un derivato triazolico, è un inibitore non competitivo del trasporto del fosforo attraverso il piccolo intestino nei ratti (65).

CONCLUSIONI

È ormai chiaro come, nella progressione dell'IRC, il piccolo intestino possa rappresentare un importante *target* terapeutico nel *management* dell'iperfosforemia. Comunque, per sviluppare nuove terapie, è importante per noi conoscere i meccanismi intimi alla base del trasporto intestinale del fosforo. Rispetto agli anni passati, le nostre conoscenze su questo argomento sono aumentate significativamente. Studi su ratti resi NaPi-IIb-/- hanno chiaramente dimostrato un ruolo di questo trasportatore nell'assorbimento intestinale di fosforo. Allo stato attuale rimane ancora da confermare l'attività del trasportatore NaPi-IIb in condizioni di rapido o lento assorbimento del fosforo intestinale.

Il riscontro di PiT1, espresso sull'orletto a spazzola degli enterociti, suggerisce un suo probabile ruolo nell'assorbimento del fosforo, ma anche questo aspetto deve essere accuratamente esaminato. Cominciano a emergere interessanti studi sugli adattamenti regionali intestinali al trasporto di fosforo, dopo carichi acuti o cronici di fosforo dietetico. Le nuove scoperte sulla funzione di queste differenti regioni e l'evidenza delle modificazioni rapide dell'*handling* renale del fosforo dopo carico acuto di fosfato a livello duodenale sottolineano sempre di più il ruolo regolatore del piccolo intestino nell'omeostasi del fosforo.

TEST DI VERIFICA

1) I trasportatori del P di tipo II comprendono:

- NaPi-IIa
- NaPi-IIb
- NaPi-IIc
- Tutti i precedenti
- Nessuno dei precedenti.

2) I trasportatori del P di tipo II hanno preferenza per:

- a. P monovalente
- b. P divalente
- c. P trivalente
- d. P complessato con il Na
- e. P complessato con il Cl.

3) Per quanto riguarda il trasportatore PiT2:

- a. È localizzato nel rene
- b. La sua presenza non è regolata dal P dietetico
- c. La sua espressione nel rene sarebbe evidenziabile dopo 24 ore
- d. La restrizione dietetica nel ratto induce espressione nel solo segmento S1 del tubulo renale prossimale
- e. È presente in maniera significativa nelle cellule intestinali.

4) Tra i fattori primari sistemici che stimolano la secrezione di FGF-23 sono compresi:

- a. La diminuita concentrazione sierica dell'1.25(OH)₂D₃
- b. Il Ca dietetico
- c. 25(OH)-vit. D
- d. PTH
- e. Le altre fosfatone

5) Il tipo di trasportatore identificato come elemento esclusivo per il trasporto del P è:

- a) NaPi-IIa
- b) NaPi-IIb
- c) NaPi-IIc
- d) PiT1
- e) PiT2.

6) La gran parte del P nell'uomo è riassorbita a livello:

- a. Del duodeno e del digiuno
- b. Dell'ileo
- c. Del colon ascendente
- d. Del colon trasverso
- e. Del colon discendente.

7) Il PTH a livello intestinale:

- a. Regola l'espressione diretta del NaPi-IIb
- b. Non regola l'espressione diretta del NaPi-IIb
- c. Influenza direttamente il trasporto del P
- d. Non influenza la sintesi dell'1.25(OH)₂D₃
- e. Determina l'espressione del PiT1.

8) La secrezione della sostanza fosfatona-simile prodotta dall'intestino:

- a. È mediata dal PTH
- b. È mediata dall'FGF-23
- c. È mediata dall'sFRP-4
- d. È mediata da stimoli nervosi
- e. Nessuna delle precedenti.

9) L'assorbimento intestinale di P nell'IRC:

- a. Aumenta
- b. Diminuisce
- c. Rimane inalterato
- d. È influenzato dall'FGF-23
- e. È influenzato dall'1.25(OH)₂D₃.

RIASSUNTO

Il fosforo gioca un ruolo critico in diversi processi biologici e perciò la regolazione del bilancio del fosforo e la sua omeostasi sono critici per il benessere dell'organismo. Recenti scoperte suggeriscono la presenza di un meccanismo sensore del fosforo in vari organi e di nuovi fattori intestinali che sono in grado di alterare l'escrezione renale di fosforo dopo l'ingestione di un pasto iperfosforico. Gli ultimi studi hanno evidenziato come il trasportatore NaPi-IIb sia responsabile dell'assorbimento intestinale di fosforo attraverso il piccolo intestino. Questa proteina potrebbe essere il link tra le modificazioni del fosforo dietetico e l'alterata escrezione renale di fosforo al fine di mantenere un'omeostasi fosforica. Ora è noto che differenti regioni del piccolo intestino rispondono diversamente a cambiamenti acuti o cronici nel carico dietetico di fosforo e che le fosfatone inibiscono sia il trasporto renale che quello intestinale.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Fleisch H. Homeostasis of inorganic phosphate. In: Urist MR (ed) *Fundamental and clinical bone physiology*. Lippincott, Philadelphia, 1980.
2. Bai L, Collins JF, Ghishan FK. Cloning and characterization of a type III Na-dependent phosphate cotransporter from mouse intestine. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 279: C1135-43.
3. Collins JF, Ghishan FK. Molecular cloning, functional expression, tissue distribution and in situ hybridization of the renal sodium phosphate (Na⁺/Pi) transporter in the control and hypophosphatemic mouse. *FASEB J* 1994; 8: 862-8.
4. Murer H, Hernando N, Forster I, et al. Proximal tubule phosphate reabsorption: molecular mechanisms. *Physiol Rev* 2000; 80: 1373-409.
5. Ohkido I, Segawa H, Yanagida R, et al. Cloning, gene structure and dietary regulation of the type-IIc Na/Pi cotransporter in the mouse kidney. *Pflugers Arch* 2003; 446: 106-15.
6. Segawa H, Henako I, Takahashi A, et al. Growth-related renal type II Na/Pi cotransporter. *J Biol Chem* 2002; 277: 19665-72.
7. Bacconi A, Virkki LV, Biber J, et al. Renouncing electroneutrality is not free of charge: switching on electrogenicity in a Na⁺-coupled phosphate cotransporter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 12606-11.
8. Segawa H, Onitsuka A, Furutani J, et al. Npt2a and Npt2c in mice play distinct and synergistic roles in inorganic phosphate metabolism and skeletal development. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F671-8.
9. Breudegem SY, Takahashi H, Giral-Arnal H, et al. Differential regulation of the renal sodium-phosphate cotransporters NaPi-IIa, NaPi-IIc and PiT2 in dietary potassium deficiency. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F350-61.
10. Villa-Belostta R, Ravera S, Sorribas V, et al. The Na⁺ Pi cotransporter PiT2 is expressed in the apical membrane of rat renal proximal tubules and regulated by dietary Pi. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F691-9.
11. Forster IC, Hernando N, Biber J, et al. Proximal tubular handling of phosphate: a molecular perspective. *Kidney Int* 2006; 70: 1548-59.
12. Gisler SM, Ataglar I, Traebert M, et al. Interaction of the type IIa Na/Pi cotransporter with PDZ proteins. *J Biol Chem* 2001; 276: 9206-13.
13. Mahon MJ, Donowitz M, Yun CC, et al. Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger regulatory factor 2 directs parathyroid hormone 1 receptor signalling. *Nature* 2002; 417: 858-61.
14. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006; 444: 770-4.
15. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45-51.
16. Saito H, Kusano K, Kinoshita M, et al. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 production. *J Biol Chem* 2003; 278: 2206-11.
17. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 429-35.
18. Shimada T, Muto T, Urakawa I, et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 2002; 143: 3179-82.
19. Liu S, Tang W, Zhou J, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1305-15.
20. Isakova T, Gutierrez O, Shah A, et al. Postprandial mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in early CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 615-23.
21. Ix JH, Shlipak MG, Wassel CL, Whooley MA. Fibroblast growth factor-23 and early decrements in kidney function: The Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 993-7.
22. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 2003; 64: 2272-9.
23. Danisi G, Murer H. Inorganic phosphate absorption in small intestine. In: *Handbook of Physiology. The gastrointestinal system. Intestinal absorption and secretion*. Bethesda, MD: Am Physiol Soc 1991; sect 6, vol. IV, chapt. 12, 323-36.
24. Hilfiker H, Hattenhauer O, Traebert M, Fosters I, Murer H, Biber J. Characterization of a murine type II sodium-phosphate cotransporter expressed in mammalian small intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 14564-9.
25. Hattenhauer O, Traebert M, Murer H, Biber J. Regulation of small intestinal Na-Pi type IIb cotransporter by dietary phosphate intake. *Am J Physiol* 1999; 277: G756-62.
26. Murer H, Forster I, Biber J. The sodium phosphate cotransporter family SLC34. *Pflugers Arch* 2004; 447: 763-7.
27. Xu H, Uno JK, Inouye M, et al. Regulation of intestinal NaPi-IIb cotransporter gene expression by estrogen. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G1317-24.
28. Marks J, Churchill LJ, Srail SK, et al. Intestinal phosphate absorption in a model of chronic renal failure. *Kidney Int* 2007; 72: 166-73.
29. Debnam ES, Smith MW, Sharp PA, Srail SK, Turvey A, Keable SJ. The effects of streptozotocin diabetes on sodium-glucose transporter expression and function in rat jejunum and ileal villus-attached enterocytes. *Pflugers Arch* 1995; 430: 151-9.
30. O'Riordan DK, Sharp P, Sykes RM, Srail SK, Epstein O, Debnam ES. Cellular mechanisms underlying the increased duodenal iron absorption in rats in response to phenylhydrazine haemolytic anaemia. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 722-7.
31. Bikle DD, Munson S. The villus gradient of brush border membrane calmodulin and the calcium-independent calmodulin-binding protein parallels that of calcium-accumulating ability. *Endocrinology* 1986; 118: 727-32.
32. Marks J, Srail SK, Biber J, Murer H, Unwin RJ, Debnam ES. Intestinal phosphate absorption and the effect of vitamin D: a comparison of rats with mice. *Exp Physiol* 2006; 91: 531-7.
33. Borowitz SM, Ghishan FK. Phosphate transport in human jejunal brush-border membrane vesicles. *Gastroenterology* 1989; 96: 4-10.
34. Eto N, Tomita M, Hayashi M. NaPi-mediated transcellular permeation is the dominant route in intestinal inorganic phosphate absorption in rats. *Drug Metab Pharmacokinet* 2006; 21: 217-21.
35. Sabbagh Y, O'Brien SP, Song W, et al. Intestinal npt2b plays a major role in phosphate absorption and homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2348-58.
36. Corut A, Senyigit A, Ugur SA, et al. Mutations in SLC34A2 cause pulmonary alveolar microlithiasis and are possibly associated with testicular microlithiasis. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 650-66.
37. Reining SC, Liesegang A, Betz H, Biber J, Murer H, Hernando N. Expression of renal and intestinal NaPi cotransporters in the absence of GABARAP. *Pflugers Arch* 2010; 460: 201-11.
38. Marks J, Churchill LJ, Debnam ES, Unwin RJ. Matrix extracellular phosphoglycoprotein inhibits phosphate transport. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2313-20.
39. Miyamoto K, Ito M, Kuwahata M, Kato S, Segawa H. Inhibition of intestinal sodium-dependent inorganic phosphate transport by fibroblast growth factor 23. *Ther Apher Dial* 2005; 9: 331-5.
40. Lee DB, Walling MW, Corry DB. Phosphate transport across rat jejunum: influence of sodium, pH, and 1,25-dihydroxyvi-

- tamin D3. *Am J Physiol* 1986; 251: G90-5.
41. Danisi G, Caverzasio J, Trechsel U, Bonjour JP, Straub RW. Phosphate transport adaptation in rat jejunum and plasma level of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 210-5.
 42. Haussler MR, Baylink DJ, Hughes MR, et al. The assay of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3: physiologic and pathologic modulation of circulating hormone levels. *Clin Endocrinol* 1976; 5 Suppl: 151S-165S.
 43. Capuano P, Radanovic T, Wagner CA, et al. Intestinal and renal adaptation to a low-Pi diet of type II NaPi cotransporters in vitamin D receptor- and 1 α OHase-deficient mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288: C429-34.
 44. Segawa H, Kaneko I, Yamanaka S, et al. Intestinal NaPi cotransporter adaptation to dietary Pi content in vitamin D receptor null mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287: F39-47.
 45. Giral H, Caldas Y, Sutherland E, et al. Regulation of the rat intestinal Na-dependent phosphate transporters by dietary phosphate. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F1466-75.
 46. Shimada T, Urakawa I, Yamazaki Y, et al. FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314: 409-14.
 47. Carpenter TO, Ellis BK, Insogna KL, Philbrick WM, Sterpka J, Shimkets R. Fibroblast growth factor 7: an inhibitor of phosphate transport from oncogenic osteomalacia-causing tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1012-20.
 48. Berndt T, Craig TA, Bowe AE, et al. Secreted frizzled-related protein 4 is a potent tumor-derived phosphaturic agent. *J Clin Invest* 2003; 112: 785-94.
 49. Rowe PS, Kumagai Y, Gutierrez IR, et al. MEPE has the properties of an osteoblastic and inhibin. *Bone* 2004; 34: 303-19.
 50. Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2007; 69: 341-59.
 51. Shimada T, Yamazaki Y, Takahashi M, et al. Vitamin D receptor-independent FGF-23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F1088-95.
 52. Saito H, Kusano K, Kinosaki M, et al. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 production. *J Biol Chem* 2003; 278: 2206-11.
 53. Rowe PS. The wrickkened pathways of FGF-23, MEPE and PHEX. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15: 264-81.
 54. Berndt T, Thomas LF, Craig TA, et al. Evidence for a signaling axis by which intestinal phosphate rapidly modulates renal phosphate reabsorption. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 11085-90.
 55. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 381-7.
 56. Nishida Y, Taketan Y, Yamanaka-Okumura H, et al. Acute effect of oral phosphate loading on serum fibroblast growth factor 23 levels in healthy men. *Kidney Int* 2006; 70: 2141-7.
 57. Onishi T, Bone HG, Catherwood BD, Deftos LJ. A rat model for hormone and mineral changes in chronic renal failure. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983; 174: 193-7.
 58. Elhalel MD, Wald H, Ribinger D, et al. Regulation of NaPi-IIa mRNA and transporter protein in chronic renal failure: role of parathyroid hormone (PTH) and dietary phosphate (Pi). *Pflugers Arch* 2004; 449: 265-70.
 59. Bacic D, Lehir M, Biber J, Kaissling B, Murer H, Wagner CA. The renal Na⁺/phosphate cotransporter NaPi-IIa is internalized via the receptor-mediated endocytic route in response to parathyroid hormone. *Kidney Int* 2006; 69: 495-503.
 60. Lee DB, Walling MW, Corry DB. Phosphate transport across rat jejunum: influence of sodium, pH and 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Am J Physiol* 1986; 251: G90-5.
 61. Loghman-Adham M, Szczepanska-Konkel M, Dousa TP. Use of phosphonoformic acid to induce phosphaturia in chronic renal failure. *Ren Fail* 1986; 18: 855-66.
 62. Brooks DP, Ali SM, Contino LC, et al. Phosphate excretion and phosphate transporter messenger RAN in uremic rats treated with phosphonoformic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 1440-5.
 63. Takahashi Y, Tanaka A, Nakamura T, et al. Nicotinamide suppresses hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 65: 1099-104.
 64. Pearce BE, Pearce B, Clarke RD. Phosphophoretin sensitivity of rabbit renal NaPi-IIa and NaPi-Ia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F955-64.
 65. Matsuo A, Negoro T, Seo T, et al. Inhibitory effect of JTP-59557, a new triazole derivate, on intestinal phosphate transport in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol* 2005; 517: 111-9.