

L'IPERFOSFOREMIA NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA DI GRADO MODERATO: UN PARADOSSO DELLA NEFROLOGIA MODERNA



Dr. Antonio Bellasi

U.O.C. di Nefrologia e Dialisi

Ospedale Sant'Anna

Como

e-mail: antonio.bellasi@hsacomo.org

Nel corso dell'ultimo decennio diversi lavori hanno documentato una relazione diretta tra i livelli sierici di fosforo, anche all'interno del *range* di normalità, e il rischio di morte nell'insufficienza renale (IRC) (1). Tuttavia, non esiste ancora una chiara dimostrazione che la riduzione della fosforemia migliori la sopravvivenza o la qualità di vita dei pazienti con IRC.

Un recentissimo articolo di Block e coautori (2) getta ulteriori dubbi sull'utilizzo dei chelanti del fosforo nella IRC. In questo studio gli autori si proponevano di studiare l'abilità di 3 chelanti del fosforo (sevelamer carbonato, lantanio carbonato e calcio acetato) di

ridurre i livelli di fosforemia al di sotto di 3.5 mg/dL in una coorte di 150 pazienti con IRC di grado moderato (GFR 20-45 mL/min) e con livelli di fosforo superiori a 3.5 mg/dL. La misura di esito primario dello studio era quindi la fosforemia mentre, quale esito secondario, gli autori si proponevano di valutare la progressione delle calcificazioni vascolari tra i soggetti trattati con un chelante del fosforo e quelli trattati con placebo. I risultati sono sorprendenti: (i) nonostante una riduzione statisticamente significativa della fosforemia, la differenza tra i gruppi trattati ed il gruppo placebo è clinicamente irrilevante (0.2 mg/dL); (ii) nonostante il raggiungimento della massima dose di chelante del fosforo, una buona parte dei soggetti trattati non raggiunge il target fosforico (<3.5 mg/dL) pur in presenza di un abbattimento della fosfatemia; (iii) non vi sono sostanziali differenze tra i 3 chelanti in studio; (iv) i pazienti trattati con chelanti del fosforo presentano una maggior progressione delle calcificazioni vascolari rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Questi risultati vanno interpretati alla luce delle numerose limitazioni dello studio. Il numero limitato di pazienti randomizzati (n=148), il significativo *drop-out* (16%-40% nei diversi bracci dello studio), il mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico (fosforemia <3.5 mg/dL), la mancanza di una strategia nutrizionale per limitare l'*intake* fosforico, il *follow-up* di soli 9 mesi e l'accorpamento dei diversi chelanti del fosforo nelle analisi principali rendono difficile l'interpretazione di questi risultati. Se le analisi statistiche hanno limitato l'effetto di questi fattori (imputazione dei dati mancanti, aggiustamenti statistici), non possono risolvere i dubbi che lo studio di Block e colleghi pone. È ragionevole e giustificato proporre dei target di fosforemia inferiori ai 3.5 mg/dL, "impossibili" da raggiungere nella metà dei pazienti trattati? È sufficiente utilizzare i chelanti del fosforo o questa strategia terapeutica dovrebbe essere integrata con un trattamento nutrizionale volto alla riduzione dell'*intake* fosforico? È ragionevole considerare i diversi chelanti del fosforo alla stessa stregua?

I dati dello studio osservazionale PIRP dimostrano che il 25% dei pazienti con insufficienza renale di grado moderato presenta iperfosforemia (>4.3 mg/dL) (3). Questi pazienti sono gravati da un incremento significativo del rischio di morte o di ingresso in dialisi e forse non beneficiano della "nefroprotezione" degli ACE inibitori (4). Sembra quindi ragionevole rivolgere le attenzioni a questi pazienti. Tuttavia, "se" e "come" trattare l'iperfosforemia sono quesiti ancora irrisolti. L'unico studio attualmente disponibile suggerisce l'utilizzo di chelanti privi di calcio per la normalizzazione della fosforemia in IRC (5) anche se la mancanza del gruppo controllo non permetta di affermare con sicurezza che la normalizzazione della fosforemia migliori la prognosi dei pazienti con IRC.

Lo studio di Block ha il merito di rinnovare la richiesta di dati scientifici su cui basare le nostre strategie terapeutiche. Studi futuri dovranno rispondere a queste domande stringenti.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di aver ricevuto compensi per letture da Genzyme, Sanofi, Amgen.

BIBLIOGRAFIA

1. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 520-8.
2. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1407-15.
3. Bellasi A, Mandreoli M, Baldrati L, et al. Chronic kidney disease progression and outcome according to serum phosphorus in mild-to-moderate kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 883-91.
4. Zoccali C, Ruggenenti P, Perna A, et al. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1923-30.
5. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 487-93.