

ARTICOLI ORIGINALI

L'importanza della Fosfaturia nei pazienti in Emodialisi Infrequente



Piergiorgio Bolasco, Stefano Murtas, Stefania Caria, Andrea Galfrè, Maria Paola Esposito, Rita Contu, Maria Luisa Deiana, Antonella Serra, Katia Cannas, Simonetta Caria, Irene Sitzia, Patrizia Scotti, Pierluigi Spiga, Gabriella Concas

Struttura Complessa Territoriale di Nefrologia e Dialisi della ASL di Cagliari

Corrispondenza a: Piergiorgio Bolasco; MD Nefrologia Territoriale della ASL di Cagliari via Turati 4/C1 09045 Quartu Sant'Elena; Tel: +39 070 609 7335; Fax: +39 070 609 7340; E-mail: pg.bolasco@tin.it

Abstract

Introduzione: La funzione renale residua (FRR) e la fosfaturia legata ad essa non sono oggetto di particolare interesse negli studi riguardanti i pazienti in emodialisi. Dall'aprile a settembre 2016 gli Autori hanno selezionato una serie di pazienti con FRR sottoposti a trattamenti emodialitici infrequenti.

Scopo: Nell'ipotesi che la fosfaturia sempre trascurata nei pazienti in emodialisi possa rappresentare un elemento con impatto positivo sugli eventi e sulla mortalità cardiovascolare in emodialisi, gli Autori hanno effettuato un bilancio dei fosfati nei pazienti in emodialisi infrequente.

Metodi: In 6 mesi di osservazione sono state effettuate 40 raccolte delle urine in dieci pazienti in emodialisi bisettimanale (età: 69,3 anni, età dialitica: 42,7 mesi, 40,9 mesi in bisettimanale) ed 80 raccolte urine in otto pazienti in emodialisi monosettimanale e dieta ipoproteica (CDDP) (età: 69,6 anni, età dialitica: 24,7 mesi, in CDDP 24 mesi) per determinare FRR ed fosfaturia. Abbiamo confrontato il bilancio dei fosfati rispetto ad un ritmo dialitico trisettimanale considerando: efficacia dialitica, potere dei fosfo-chelanti sull'intake proteico-fosforico e l'entità della fosfaturia.

Risultati: I pazienti in dialisi infrequente dimostrano una quota importante di output urinario di fosfati che conduce ad un bilancio fosforico settimanale pari allo zero o addirittura negativo.

Conclusioni. Il bilancio fosforico nei pazienti in emodialisi infrequente contribuisce in maniera determinante al pareggio nel bilancio dei fosfati confermando che questo fattore potrebbe essere determinante sulla migliore sopravvivenza e minore mortalità cardiovascolare rispetto ai pazienti in emodialisi trisettimanale. Si sottolinea la necessità di mantenere più al lungo possibile la FRR.

Parole chiave: emodialisi infrequente, fosfaturia, funzione renale residua

The Power of Phosphaturia in the Infrequent Hemodialysis

Introduction. Residual renal function (RRF) and phosphaturia had not stimulated particular interest in studies regarding patients on hemodialysis. In the current year the Authors have selected a series of patients with RRF undergoing infrequent hemodialysis treatments.

Purpose. The Authors have carried out a study of the phosphate balance in patients on infrequent hemodialysis with the hypothesis that the phosphaturia was always neglected in hemodialysis patients, but it could represent a positive impact element on the cardiovascular events and mortality in hemodialysis.

Methods. During 6 months, the Authors have conducted forty urine collections in 10 patients on twice a week hemodialysis (TWH) (age: 69,3 years, dialysis vintage: 42,7 months and 40.9 months on TWH) and eighty urine collections in 8 patients on once a week hemodialysis and low-protein diet (CDDP) (age: 69.6 years, dialysis vintage: 24.7 months and 24 months in CDDP) to determine RRF and phosphaturia. We compared the balance of phosphate compared with a thrice-weekly hemodialysis considering on phosphate removal: dialysis efficiency, phosphate-binders power on the protein- phosphates intake and the extent of phosphaturia.

Results. The patients on infrequent hemodialysis have demonstrated a significant share of urinary phosphate output leading to a weekly phosphoric balance equal to zero or even negative.

Conclusions. The phosphoric balance in infrequent hemodialysis patients is a decisive way to remove the phosphates, confirming that this factor could be decisive on the improved survival and reduced cardiovascular mortality compared to patients receiving thrice-weekly hemodialysis. The Authors stress again the need to keep as long as possible the FRR.

Key words: Infrequent Hemodialysis, phosphaturia, Residual Kidney Function

Introduzione

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica che hanno iniziato il trattamento sostitutivo dialitico, la diuresi residua con un filtrato glomerulare (VFG) $\leq 5-8$ ml/min/1,73 mq rappresenta, insieme ad un buon controllo nell'intake proteico-calorico, un fattore determinante per somministrare ritmi emodialitici meno frequenti. Questa strategia dialitica associata ad una dieta ipoproteica strettamente personalizzata sulle diverse esigenze cliniche del paziente consente di effettuare una Infrequent Hemodialysis (IH) mutuando quanto già è stato applicato ai pazienti in dialisi peritoneale [1] (full text). Oltretutto il fosforo è provvisto di una azione tossica inequivocabile diretta sul rene con ripercussioni sul declino della funzione renale [2] (full text). Le cause del danno renale, già note da molti anni, sono prevalentemente correlate alle calcificazioni del microcircolo arterioso renale con conseguenti lesioni tubulo-interstiziali anche per le alte concentrazioni nel lume tubulare di cristalli di idrossiapatite specialmente a livello della congiunzione cortico-midollare [3] (full text). Il bilancio fosforico assume una notevole importanza in considerazione del maggior rischio cardiovascolare nei pazienti con CKD5 e CKD5D ed affetti da Chronic Kidney Disease and Mineral Bone Disorders (CKD-MBD) [4] (full text). Oltretutto l'iperfosfatemia o l'aumento del pool fosforico non sono necessariamente associati all'intake proteico sia nei pazienti in terapia conservativa (CKD5) sia in terapia sostitutiva (CKD5D) anche a causa delle manipolazioni alimentari che inducono ad inserire negli alimenti numerosi additivi a base di fosfati [5] (full text) [6] (full text) [7] (full text). Il controllo dei fosfati in emodialisi è particolarmente difficoltoso a causa della onnipresenza dei fosfati negli alimenti specie quelli di provenienza animale e la difficoltà di una efficace eliminazione anche con membrane sintetiche a più alto cut off.

Le metodologie più significative per ridurre l'intake dei fosfati sono: riduzione dell'assorbimento enterico con la prescrizione di una nutrizione prevalentemente ipoproteica e l'utilizzo dei fosfo-chelanti, aumento delle clearances dialitiche dei fosfati e, non ultimo per importanza, proteggere e preservare la funzione renale residua (FRR). Infatti quando si acquisisce nel centro dialisi un paziente incidente o prevalente da un altro centro, tra le prime domande che devono essere rigorosamente sottoposte al paziente vi è: "lei ha una buona diuresi giornaliera?"

Riduzione dell'assorbimento gastroenterico dei fosfati

La prima azione che occorre effettuare dopo aver acquisito un paziente in emodialisi immesso in IH, sia come programma monosettimanale (CDDP) o bisettimanale (TWH), è la valutazione della collaborazione dietetica alla prescrizione nutrizionale dopo aver messo in atto una procedura di sinergia tra Nefrologo dell'ambulatorio pre-dialisi ed il Nefrologo nutrizionista con la collaborazione di un dietista esperto e specializzato. La prescrizione proteica nel paziente in emodialisi infrequente è ancora molto dibattuta; nell'emodialisi bisettimanale non è ben chiaro né esistono linee guida che definiscano quale dovrebbe essere un corretto intake proteico-fosforico; a nostro avviso è auspicabile un intake proteico di 0,8 – 0,9 g/Kg/die in presenza di una FRR tra i 2,5 – 5,0 ml/min/1,73 m² con particolare attenzione al contenuto di fosfati che non dovrebbe superare i 1.000 – 1.200 mg/die; nel paziente in CDDP un intake proteico di 0,6 g/Kg/die con 600-800 mg di fosfati si è dimostrato sufficiente per un buon controllo metabolico con una FRR compresa tra gli 3,0 ed 8,0 ml/min/1,73 m² [8] (full text) [9] [10] (full text). L'intake calorico rimane in tutti i casi compreso tra le 30 – 35 Kcal/die.

Il contributo dei fosfochelanti

Anche questo argomento è frutto di numerosissime pubblicazioni ma ancora oggi è difficile stabilire quanto ciascun fosfo-chelante agisca a prescindere dalla tipologia sia esso calcico o calcium free. Recenti metanalisi importanti non hanno raggiunto soddisfacenti conclusioni a causa delle molte interferenze che influenzano l'efficacia di questi prodotti come: la compliance del paziente nella assunzione dei chelanti del fosfato specie se composta da numerose pillole, interferenza con l'assunzione dei farmaci e tra gli stessi diversi tipi di chelanti nello stesso pasto, come e quando il prodotto debba essere assunto, necessità di una posologia personalizzata, l'efficacia del chelante, il pH gastrico ottimale per un efficace binding, intolleranze, ipercalcemia ed altri numerosi effetti collaterali. Lo studio di Palmer et Al [11] ha coinvolto 12.562 pazienti dei quali solo 212 erano in fase CKD 3-4. Sono stati analizzati praticamente tutti i fosfo-chelanti: carbonato di calcio, acetato di calcio, sevelamer idrocloruro o carbonato, ferro citrato, carbonato di Lantanio, acido nicotinico, colestilan, bixalomer. L'eterogeneità degli studi, il periodo di osservazione troppo breve in alcuni trials e le eventuali associazioni non sono stati in grado di stabilire con certezza quali fosfo-chelanti producono una riduzione di mortalità né quali possono essere indicati come più efficaci, né tanto meno si è riusciti a quantificare con esattezza la percentuale di fosforo chelato per ogni grammo di fosfato a livello gastrointestinale.

Ciò non toglie che la riduzione della mortalità e il rallentamento nella progressione della CKD rimangono dei capisaldi per l'indicazione obbligatoria dei fosfo-chelanti nel trattamento dell'iperfosforemia per l'ormai riconosciuto loro effetto benefico.

Una pietra miliare fu posta da Lumlertgul et Al [12] (full text) che dimostrarono nei ratti 5/6 nefrectomizzati iperfosfatemici senza l'utilizzo di fosfo-chelanti una glomerulosclerosi severa, fibrosi e infiammazione interstiziale, atrofia tubulare rispetto agli effetti benefici nel prevenire la progressione della CKD in un gruppo di ratti 5/6 nefrectomizzati con restrizione dietetica dei fosfati operata dal dihydroxyaluminum aminoacetate (DHAA). Chelanti come il sevelamer ed il carbonato di lantanio riducono l'aggressione delle calcificazioni vascolari grazie ad un miglior controllo della fosfatemica con riduzione del Fibroblast Growth Factor [13] [14], diminuzione del p-cresil sulfato e dell' indoxil sulfato [15] (full text), tutti imputati nell'accelerare la progressione della CKD. La dieta ipoproteica non è sempre definibile come proporzionalmente ipofosforica sia a causa di una cattiva educazionale nutri-

zionale sia per una carenza di informazione che riguarda l'acquisto di alimenti e bevande che contengono una quantità non precisata di additivi a base di fosfati [16] (full text) sia a causa della maniera e modi di cucinare per ottenere una maggiore estrazione dei fosfati, sia per un buon bilanciamento nutrizionale tra elementi di origine animale e vegetale ed infine per la progressiva invasione da parte dell'industria alimentare con prodotti contenenti importanti quantità di fosfati nella funzione di additivi, gelificanti, sapidanti. Una volta acquisita una informazione sicura sui benefici indotti da una riduzione dell'iperfosfatemia con interventi nutrizionali e/o uso dei fosfo-chelanti occorrerebbe quantificare quale percentuale di assorbimento intestinale dei fosfati si ottiene con il loro utilizzo. Il contenuto di fosforo varia secondo le tipologie di alimentazioni nelle varie parti del mondo specie se le proteine sono legate ad una alimentazione prevalentemente vegetariana che rendono il fosforo meno disponibile all'assorbimento intestinale [17] (full text). Nella alimentazione occidentale si può grossolanamente affermare che a seconda dell'intake proteico in pazienti collaboranti con CKD5 o CKD5D si può calcolare il contenuto di fosfati che si presentano all'assorbimento intestinale.

Tenendo conto delle numerose variabili, esistono varie formule per calcolare con buona approssimazione, se non teniamo conto dei supplementi sopradescritti, la quantità di fosfati secondo la quantità di proteine assunte per una alimentazione in cui almeno il 30% sia costituita da proteine nobili di provenienza animale; potrebbe essere proposto il metodo utilizzato da Sherman et Al nel quale 1 g di proteine ha un contenuto di fosfati pari a 14,6 mg. [18] (full text).

Una volta stabilita con una buona approssimazione quanti fosfati introduce il paziente affetto da insufficienza renale cronica, è necessario stabilire la capacità percentuale media di chelaggio che i vari fosfo-chelanti esercitano a livello intestinale. Le capacità chelanti del carbonato di calcio sono influenzate dal pH gastrico e la sua massima azione avviene con livelli di $\text{pH} \leq 3,5$ e sono necessari allungamenti del tempo di contatto del chelante per una sua maggiore efficacia [19]; questi valori di acidità gastrica sono piuttosto infrequenti nei pazienti uremici specie in dialisi sia per la ben nota ipochilia indotta dall'uremia sia per il frequente utilizzo di inibitori della pompa protonica gastrica [20]. Le nuove formulazioni di fosfo-chelanti compreso il calcio acetato risentono meno delle variazioni del pH intestinale: sevelamer, carbonato di lantanio, sucroferric oxyhydroxide. Se si considera la letteratura in merito [21] (full text) [22] [23] (full text) e gli effetti sui livelli di fosforemia, specialmente nei pazienti in CKD5D, si evince un abbattimento gastrointestinale dei fosfati molto variabile a seconda della dose e tipo di chelante. L'effetto chelante è equiparabile se consideriamo una dose giornaliera di acetato di calcio di 3.000 mg/die, o 1.500 mg/die di carbonato di lantanio, o 3.400 mg/die ed infine 1.500 mg/die di sucrolofato ferrico. Le numerose segnalazioni in letteratura ci dimostrano un'ampia variabilità di efficacia chelante sul fosforo che va dal 21% al 53%. Oltretutto nelle pubblicazioni specifiche è stato difficile stabilire, non senza difficoltà ed interferenze, una certa esattezza sulla dose percentuale di efficacia chelante ricavata dalle determinazioni dei fosfati nelle feci sia nei pazienti affetti da CKD5 e sia in quelli in stage CKD5D. Oltretutto tali stime sembrano eccessive e provvisorie anche per la breve esperienza nelle classi più recenti di chelanti contenenti ferro. Non considerando le probabili e probabilmente troppo ottimistiche potenze dei fosfo-chelanti segnalate dai vari Autori, riteniamo che possa essere condivisibile un atteggiamento di prudenza considerando una potenza di chelaggio pari al 25%.

[16] (full text)

Efficienza dialitica nell'output dei fosfati

Sebbene l'output dialitico dei fosfati può essere influenzato da varie interferenze [24] (full text) e nonostante alcuni autori si siano cimentati a quantificare l'output di fosfati, possiamo riferirci al lavoro di Lornoy et Al [25] confermato dall'osservazione di altri Autori [26] [27] [28]. Nonostante le diverse membrane sia in emodialisi ad alta efficienza sia in emodiafiltrazione in post-diluizione la quantità di fosfati rimossa rientra sempre in ranges molto vicini e ristretti [29]. Analizzando tutti gli studi di mass transfer dei fosfati si può asserire con buona certezza che i pazienti che effettuano:

- a) una emodialisi bicarbonato diffusiva (HD) di 4 ore: out-put di fosfati pari a $1,46 \pm 0,8$ mg/sessione;
- b) emodiafiltrazione in post-diluizione (HDF) di 4 ore: out-put di fosfati pari a $2,1 \pm 1,2$ mg/sessione;

L'output medio in ritmo trisettimanale equivale in HD a circa 4,4 g/settimana, in HDF a 6,42 g/settimana.

Fosfaturia nei pazienti in emodialisi con funzione renale residua.

La letteratura sulla perdita di fosfati urinari è molto scarsa nei pazienti in emodialisi. Solo Iwasawa et Al. nel 2013 [30] in 79 pazienti in emodialisi trisettimanale ha riscontrato nei pazienti con VFG > 3.0 una fosfaturia di 283 mg/die ed in quelli con un VFG < 3.0 una fosfaturia di 119 mg/die.

La funzione renale residua (FRR) nei pazienti in emodialisi infrequente.

È ormai ben appurato che la dialisi ha un impatto negativo sulla FRR. Maggiore è l'intensità e frequenza della emodialisi maggiore è la perdita della FRR [31] [32] [33] [34]. Tutti gli Autori sono concordi nell'affermare che in emodialisi il mantenimento della FRR ha un diretto e proporzionale effetto sulla mortalità generale ed in particolare su quella cardiovascolare. In effetti il rene nativo conserva le capacità di eliminare più efficacemente le sostanze più tossiche ad alto PM [35] (full text) rispetto alle più recenti membrane utilizzate in emodialisi.

Da alcuni Autori italiani, confortati dalla strategia di preservare il più a lungo la funzione renale residua senza iniziare con VFG eccessivamente bassi (>5 mL/min/mmHg/1.73 m²), nasce l'interesse per la cosiddetta Dialisi Incrementale (IH) ed i primi trials dimostrano effetti positivi nell'adottare una strategia emodialitica "tailored" sulla FRR in pazienti CKD5D non affetti da serie comorbidità. L'effetto protezione sulla FRR è ulteriormente potenziato da un intake nutrizionale ipoproteico limitato (0,6 e 0.8 g/Kg/die rispettivamente in dialisi monosettimanale e bisettimanale) [8] (full text) [9]. L'importanza di considerare ritmi infrequenti viene così ripreso dalle convinzioni del gruppo californiano di Kalantar-Zadek et Al. [36] [37] che iniziano a porre dubbi nello scardinare l'emodialisi convenzionale trisettimanale come un ritmo di trattamento obbligatorio [38] [39]. Il nostro gruppo iniziò a metà degli anni '90 un approccio di dialisi monosettimanale modificando quanto ripreso da Locatelli et Al. sia sull'apporto ipoproteico sia nel selezionare pazienti con una FRR sensibilmente più alta [40]; pertanto il programma denominato IDDP (Integrated Dialysis Diet Program) fu ridenominato CDDP (Combined Dialysis Diet Program) [8] (full text). In questo

studio abbiamo potuto osservare un impatto positivo sulla mortalità cardiovascolare rispetto ai pazienti in emodialisi trisettimanale [41] (full text).

Metodi

Dopo anni di esperienze positive con la CDDP abbiamo voluto considerare l'influenza che la fosfaturia può avere nei pazienti con FRR. Per calcolare l'entità dei fosfati alimentari contenuta nelle proteine abbiamo utilizzato la formula di Sherman et Al [18] (full text).

In questo caso abbiamo voluto calcolare la quantità di fosforo in un paziente di 70 kg:

1. pazienti in CDDP: intake proteico: $0.6 \text{ gr/Kg/die}/1,73 \text{ m}^2 = \text{intake fosforico: } 4,3 \text{ g/settimana}$; si consideri che il giorno della dialisi ai pazienti è consentita una cena proteica di $1.2 \text{ gr/Kg/die}/1,73 \text{ m}^2$;
2. pazienti in bisettimanale: intake proteico $0.8 \text{ gr/Kg/die}/1,73 \text{ m}^2 = \text{intake fosforico: } 5,7 \text{ g/settimana}$;
3. pazienti in trisettimanale diuresi $< 200 \text{ mL/die}$: $1.2 \text{ gr/Kg/die}/1,73 \text{ m}^2 = \text{intake fosforico } 8,6 \text{ g/settimana}$;

Abbiamo intrapreso lo studio del contenuto di fosfati nelle urine in 18 pazienti in 6 mesi da aprile a settembre 2016: dieci in dialisi bisettimanale (età anagrafica: $69,3 \pm 10,4$ anni, età dialitica $42,7 \pm 21,2$ mesi, follow-up in bisettimanale $40,9 \pm 22,2$ mesi; min-max 13-74 mesi; 2 donne e 8 uomini) ed otto pazienti in CDDP (età anagrafica: $69,6 \pm 13,9$ anni, età dialitica $24,7 \pm 18,2$, follow-up in CDDP $24,0 \pm 16$ mesi; 4 donne e 4 uomini; min-max 10-59 mesi). Nei 18 pazienti, con equa ripartizione metodologica dialitica, il 50% dei pazienti ha effettuato emodialisi bicarbonato convenzionale acetate free con membrane in polisulfone o derivati, l'altro 50% ha effettuato emodiafiltrazione in post-diluizione con re-infusione del 30% del peso secco con infusato e uso di dialisato acetate free con membrane in polisulfone o derivati. Il Kt/V equilibrato era compreso tra 1,2 ed 1,4. La media della fosfaturia giornaliera è stata determinata nei pazienti in bisettimanale con la raccolta delle urine dall'immediato post-dialisi sino all'inizio pre-dialisi della dialisi successiva (77 ore) e nei pazienti in CDDP tre raccolte urine delle 24 ore (2° e 4° giorno della settimana + raccolta urine nelle 24 ore precedenti la dialisi successiva) onde poter calcolare la Urea Nitrogen Appearance [8] (full text) [42] (full text).

I riscontri nei tre gruppi di pazienti erano:

1. emodialisi trisettimanale nei pazienti con diuresi 24 ore $< 200 \text{ mL}$;, nessuna FRR nessuna, fosfaturia;
2. emodialisi bisettimanale: fosfaturia media (mg/die) su 40 raccolte totali urine: 674 ± 534 ; FRR (media delle clearances 24 ore dell'urea e della creatinina, $\text{mL/die}/1,73 \text{ m}^2$) = $4,8 \pm 2,5$; fosfaturia media per 3 giorni/settimana (esclusi i due giorni di dialisi ed il giorno successivo alla sessione dialitiche se la diuresi $< 500 \text{ ml/die}$) = $2,7 \text{ g/settimana}$;
3. CDDP: la fosfaturia: media 240 ± 119 su 80 raccolte urine 24 ore, FRR (media delle clearances 24 ore dell'urea e della creatinina, $\text{mL/die}/1,73 \text{ m}^2$): 6.2 ± 3.1 ; fosfaturia media per 5 giorni/settimana (escluso il giorno di dialisi ed il giorno successivo alla sessione dialitiche se la diuresi $< 500 \text{ ml/die}$) = $1,2 \text{ g/settimana}$;

Il calcolo del bilancio dei fosfati è riportato nella Tabella 1.

Nella tabella 2 sono riportati alcuni parametri fondamentali determinati nei sei mesi di osservazione.

Tabella 1.

n. sessioni settimanali	Intake fosforico, gr 7 giorni/settimana [18]	Output medio dialitico dei fosfati, gr/settimana	Adsorbimento fosfati con i chelanti (-25%), 7 g/settimana	Fosfaturia g/settimana	bilancio fosfati, g/settimana
Trisettimanale	+ 8,6	- 5,4	+ 6,4	-	+ 1,0
Bisettimanale (°°)	+ 5,7	- 3,6 (°)	+ 4,3	- 2,7 (°°)	- 2,0
CDDP	+ 4,3	- 1,7	+ 3,3	- 1,52 (°°°)	- 0,1

I calcoli si riferiscono ad un paziente con 1,73 m² di superficie corporea

Nei bisettimanali è stato considerato un intake proteico medio di 0,8 g/Kg/die

(°) media tra emodialisi standard diffusive ed emodiafiltrazione on-line in post-diluzione.

(°°) 0,8 g/Kg/die solo per tre giorni la settimana, più la giornata di domenica o lunedì a seconda della cadenza del turno.

(°°°) sono stati considerate 5 giorni settimana.

Discussione e conclusioni

Abbiamo considerato in questa casistica 80 raccolte urine delle 24 ore nei pazienti in monosettimanale e 40 raccolte delle urine nell'intervallo più lungo nei bisettimanali e valutato prudentemente solo le raccolte nei giorni successivi alla seduta emodialitica. Infatti il paziente bisettimanale nelle 24 ore successive alla sessione emodialitiche è generalmente oligurico; nel paziente in CDDP invece la diuresi riprende più precocemente il giorno successivo alla seduta emodialitica con volumi urinari > 600 mL/die. La dialisi infrequente prospetta altre interessanti aspettative caratterizzate dall'azione frenante della dieta ipoproteica insieme al minor contatto del sangue nella circolazione extracorporea con i materiali utilizzati; l'ultra filtrato e/o dializzato verificato periodicamente era certificato ultrapuro [15] (full text) [16] (full text) [17] (full text) [18] (full text) [19] [20]. Come è stato dimostrato nelle esperienze passate [8] (full text) [9] [10] (full text), una dieta molto povera di proteine (0.3-0.4 g/kg/die) è fortemente sconsigliata nella dialisi infrequente mentre è preferibile una dieta personalizzata più flessibile e più accettata dai pazienti. Anche nei pazienti collaboranti che effettuano una dieta ipoproteica di 0.6 g/Kg/die sarebbe consigliabile una supplementazione di aminoacidi essenziali come è già stato dimostrato nei pazienti in emodialisi a prescindere dal loro ritmo dialitico [43]. Poiché lo scarso controllo dei fosfati

Tabella 2. Valori medi nel periodo di osservazione di 6 mesi

	bisettimanali	CDDP
età anagrafica, anni	69,3 ± 10,4	69,6 ± 13,9
età dialitica, mesi	42,7 ± 21,2	24,7 ± 18,2
follow-up in dialisi infrequente, mesi	40,9 ± 22,2	24,0 ± 18,0
PTH, pg/mL	361 ± 172	453 ± 192
Fosfo- chelanti, gr/die	4,1 ± 2,1	3,1 ± 1,4
DIURESIS media 24/h, mL	1594 ± 1067	1651 ± 534
media Kr creatinina/urea ml/min/1.73 mq	4,8 ± 2,4	6,3 ± 3,2
calcemia, mg/dL	9,1 ± 0,4	8,7 ± 0,5
fosforemia, mg/dL	5,2 ± 0,9	4,8 ± 0,8

Kr: clearance calcolata sulla media Kr creatinina e Kr urea

produce un impatto importante sia sul deterioramento della FRR e sia sulla frequenza di eventi anche severi sull'apparato cardiovascolare, la dialisi infrequente, dimostrando un bilancio fosforico settimanale negativo o in pareggio, potrebbe essere considerato una valida terapia sostitutiva "bridge" anche di lunga durata che spiegherebbe la migliore sopravvivenza rispetto ai pazienti in emodialisi convenzionale trisettimanale. Ciò non toglie che, a prescindere dal ritmo dialitico e dalla compliance del paziente, il nefrologo ha il dovere di utilizzare tutti i metodi dialitici, farmacologici e nutrizionale per mantenere più a lungo possibile una buona diuresi giornaliera.

Bibliografia

- [1] Termorshuizen F, Dekker FW, van Manen JG et al. Relative contribution of residual renal function and different measures of adequacy to survival in hemodialysis patients: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2004 Apr;15(4):1061-70 (full text)
- [2] Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM et al. Adverse effects of hyperphosphatemia on myocardial hypertrophy, renal function, and bone in rats with renal failure. *Kidney international* 2004 Dec;66(6):2237-44 (full text)
- [3] Lau K Phosphate excess and progressive renal failure: the precipitation-calcification hypothesis. *Kidney international* 1989 Nov;36(5):918-37 (full text)
- [4] Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC et al. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2007 Oct;22(10):2909-16 (full text)
- [5] Carrero JJ, Cozzolino M Nutritional therapy, phosphate control and renal protection. *Nephron. Clinical practice* 2014;126(1):1-7 (full text)
- [6] Bellizzi V, Cupisti A, Locatelli F et al. Low-protein diets for chronic kidney disease patients: the Italian experience. *BMC nephrology* 2016 Jul 11;17(1):77 (full text)
- [7] D'Alessandro C, Piccoli GB, Cupisti A et al. The "phosphorus pyramid": a visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients. *BMC nephrology* 2015 Jan 20;16:9 (full text)
- [8] Caria S, Cupisti A, Sau G et al. The incremental treatment of ESRD: a low-protein diet combined with weekly hemodialysis may be beneficial for selected patients. *BMC nephrology* 2014 Oct 29;15:172 (full text)
- [9] Bolasco P, Caria S, Egidi MF et al. [Incremental approach to hemodialysis: twice a week, or once weekly hemodialysis combined with low-protein low-phosphorus diet?]. *Giornale italiano di nefrologia* : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia 2015 Nov-Dec;32(6)
- [10] Bolasco P, Cupisti A, Locatelli F et al. Dietary Management of Incremental Transition to Dialysis Therapy: Once-Weekly Hemodialysis Combined With Low-Protein Diet. *Journal of renal nutrition* : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation 2016 Nov;26(6):352-359 (full text)
- [11] Palmer SC, Gardner S, Tonelli M et al. Phosphate-Binding Agents in Adults With CKD: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 2016 Nov;68(5):691-702
- [12] Lumlertgul D, Burke TJ, Gillum DM et al. Phosphate depletion arrests progression of chronic renal failure independent of protein intake. *Kidney international* 1986 Mar;29(3):658-66 (full text)
- [13] Daugirdas JT, Finn WF, Emmett M et al. The phosphate binder equivalent dose. *Seminars in dialysis* 2011 Jan-Feb;24(1):41-9
- [14] Martin P, Wang P, Robinson A et al. Comparison of dietary phosphate absorption after single doses of lanthanum carbonate and sevelamer carbonate in healthy volunteers: a balance study. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 2011 May;57(5):700-6
- [15] Wu IW, Hsu KH, Lee CC et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2011 Mar;26(3):938-47 (full text)
- [16] Cupisti A, Gallieni M, Rizzo MA et al. Phosphate control in dialysis. *International journal of nephrology and renovascular disease* 2013 Oct 4;6:193-205 (full text)
- [17] Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2011 Feb;6(2):257-64 (full text)
- [18] Sherman RA, Mehta O Phosphorus and potassium content of enhanced meat and poultry products: implications for patients who receive dialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2009 Aug;4(8):1370-3 (full text)
- [19] Sheikh MS, Maguire JA, Emmett M et al. Reduction of dietary phosphorus absorption by phosphorus binders. A theoretical, in vitro, and in vivo study. *The Journal of clinical investigation* 1989 Jan;83(1):66-73
- [20] Cervelli MJ, Shaman A, Meade A et al. Effect of gastric acid suppression with pantoprazole on the efficacy of calcium carbonate as a phosphate binder in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2012 Jul;17(5):458-65
- [21] Burke SK, Slatopolsky EA, Goldberg DI et al. RenaGel, a novel calcium- and aluminium-free phosphate binder, inhibits phosphate absorption in normal volunteers. *Nephrology, dialysis,*

transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1997 Aug;12(8):1640-4 (full text)

[22] Wilhelm M, Gaillard S, Rakov V et al. The iron-based phosphate binder PA21 has potent phosphate binding capacity and minimal iron release across a physiological pH range in vitro. *Clinical nephrology* 2014 Apr;81(4):251-8

[23] Floege J, Covic AC, Ketteler M et al. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2015 Jun;30(6):1037-46 (full text)

[24] Gallar P, Ortiz M, Ortega O et al. [Factors which influence phosphorus removal in hemodialysis]. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* 2007;27(1):46-52 (full text)

[25] Lornoy W, De Meester J, Becaus I et al. Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2006 Jan;16(1):47-53

[26] Troidle L, Finkelstein F, Hotchkiss M et al. Enhanced solute removal with intermittent, in-center, 8-hour nocturnal hemodialysis. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 2009 Oct;13(4):487-91

[27] Sampaio MS, Ruzany F, Dorigo DM et al. Phosphate mass removal during hemodialysis: a comparison between eKT/V-matched conventional and extended dialysis. *American journal of nephrology* 2012;36(2):121-6

[28] Švára F, Lopot F, Valkovský I et al. Phosphorus Removal in Low-Flux Hemodialysis, High-Flux Hemodialysis, and Hemodiafiltration. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 2016 Mar-Apr;62(2):176-81

[29] Kerr PG, Lo A, Chin Mm et al. Dialyzer performance in the clinic: comparison of six low-flux membranes. *Artificial organs* 1999 Sep;23(9):817-21

[30] Iwasawa H, Nakao T, Matsumoto H et al. Phosphate handling by end-stage kidneys and benefits of residual renal function on phosphate removal in patients on haemodialysis. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2013 Apr;18(4):285-91

[31] Mathew A, Obi Y, Rhee CM et al. Treatment frequency and mortality among incident hemodialysis patients in the United States comparing incremental with standard and more frequent dialysis. *Kidney international* 2016 Nov;90(5):1071-1079

[32] Mathew AT, Fishbane S, Obi Y et al. Preservation of residual kidney function in hemodialysis patients: reviving an old concept. *Kidney international* 2016 Aug;90(2):262-71

[33] Davenport A Measuring residual renal function in dialysis patients: can we dispense with 24-hour urine collections? *Kidney international* 2016 May;89(5):978-80

[34] Obi Y, Rhee CM, Mathew AT et al. Residual Kidney Function Decline and Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2016 Dec;27(12):3758-3768

[35] Marquez IO, Tambra S, Luo FY et al. Contribution of residual function to removal of protein-bound solutes in hemodialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Feb;6(2):290-6 (full text)

[36] Kalantar-Zadeh K, Unruh M, Zager PG et al. Twice-weekly and incremental hemodialysis treatment for initiation of kidney replacement therapy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2014 Aug;64(2):181-6

[37] Obi Y, Streja E, Rhee CM et al. Incremental Hemodialysis, Residual Kidney Function, and Mortality Risk in Incident Dialysis Patients: A Cohort Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2016 Aug;68(2):256-65

[38] Golper TA Incremental Hemodialysis: How I Do It. *Seminars in dialysis* 2016 Nov;29(6):476-480

[39] Toth-Manikowski SM, Shafi T Hemodialysis Prescription for Incident Patients: Twice Seems Nice, But Is It Incremental? *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2016 Aug;68(2):180-3

[40] Locatelli F, Andrulli S, Pontoriero G et al. Supplemented low-protein diet and once-weekly hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1994 Aug;24(2):192-204

[41] Solbu MD, Thomson PC, Macpherson S et al. Serum phosphate and social deprivation independently predict all-cause mortality in chronic kidney disease. *BMC nephrology* 2015 Dec 1;16:194 (full text)

[42] Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE et al. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney international* 1985 Jan;27(1):58-65 (full text)

[43] Bolasco P, Caria S, Cupisti A et al. A novel amino acids oral supplementation in hemodialysis patients: a pilot study. *Renal failure* 2011;33(1):1-5