

# Effetti acuti e cronici delle emodialisi standard e dell'emofiltrazione-soft sui livelli interdialitici della fosforemia

S. Tuccillo<sup>1</sup>, V. Bellizzi<sup>2</sup>, F. Catapano<sup>1</sup>, B. Di Iorio<sup>3</sup>, L. Esposito<sup>1</sup>, P. Giannattasio<sup>1</sup>, E. Maione<sup>1</sup>, S. Mangiacapra<sup>4</sup>, R. Minutolo<sup>1</sup>, P. Zamboli<sup>1</sup>, G. Conte<sup>1</sup>, L. De Nicola<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cattedra di Nefrologia - Facoltà di Medicina e Chirurgia, Seconda Università di Napoli; Ospedale civile di

<sup>3</sup>Ariano Irpino, <sup>2</sup>Lauria e <sup>4</sup>Caserta

## Acute and chronic effects of standard haemodialysis and soft hemofiltration on interdialytic serum phosphate levels

*Introduction.* The dialytic management of hyper-phosphoremia, which is inadequate because of insufficient intra-dialytic removal of phosphate (P), is further limited by PDR-P, i.e. the significant increase in serum P levels during the early post-dialytic period.

*Patients and methods.* To investigate the effects of enhanced P removal by haemodiafiltration on the inter-dialytic phosphoremia, we studied 12 uraemic patients that were switched, with cross-over randomised modality, to a single session of standard haemodialysis (HD) and haemodiafiltration (HDF) (Acute Study). Blood samples were obtained before the treatment, at the end (T0), after 30, 60, 90 and 120 minutes, and at 24, 48 and 68 hours. During both dialytic treatments the whole effluent dialysate was collected to evaluate the intradialytic removal of P. Thereafter, patients were randomised to receive either HD or HDF for three months, in the presence of constantly similar Kt/V, food intake and dose of phosphate binder (Chronic Study).

*Results. Acute Study.* Compared to HD, P removal in HDF was about 44% greater in the presence of identical predialytic P levels ( $6.0 \pm 0.2$  and  $5.9 \pm 0.4$  mg/dl) and Kt/V ( $1.35 \pm 0.06$  and  $1.34 \pm 0.05$ ); however, the inter-dialytic decline of serum P levels did not differ ( $-50 \pm 3\%$  versus  $-42 \pm 3\%$ ,  $P=0.098$ ). In HDF, PDR-P was faster (30 min versus 90 min) and better (at T120:  $+69 \pm 6\%$  versus  $+31 \pm 4\%$ ,  $p<0.001$ ). The higher P levels were maintained throughout the inter-dialytic period whereas Ca x P changed in parallel.

*Chronic Study.* During the three months, pre-dialytic serum P diminished in HDF (from  $5.8 \pm 0.2$  to  $4.4 \pm 0.3$  mg/dl,  $P<0.05$ ), while it remained unchanged in HD. A similar pattern of changes was detected in Ca x P

*Conclusions.* Enhancement of P removal, acutely amplifies the extent of PDR-P, but allows better control of Ca-P homeostasis in the medium term. This effect is likely to be dependent on the enhanced mobilisation of phosphate from a deep compartment. (G Ital Nefrolog 2002; 19: )

**KEY WORDS:** Haemodialysis, Haemodiafiltration, Calcium, Phosphate, Phosphate Binders

**PAROLE CHIAVE:** Emodialisi, Emodiafiltrazione, Calcio, Fosforo, Rebound post-dialitico

## Introduzione

L'iperfosforemia è una delle principali alterazioni metaboliche che si riscontrano nell'insufficienza renale. Essa

determina l'instaurarsi di un iperparatiroidismo secondario sia direttamente, stimolando le cellule paratiroidi a secernere PTH, che indirettamente mediante l'induzione di ipocalcemia (1).

D'altro canto, indipendentemente dai valori sierici del PTH, fosforemie elevate ( $> 6.5$  mg/dl) sono associate ad un elevato rischio relativo di morte; esse determinano, infatti, cospicui incrementi del prodotto calcio-fosforo (Ca x P), responsabili della comparsa di calcificazioni metastatiche a carico dell'apparato cardio-vascolare (2-5).

Negli ultimi anni è stata sottolineata la necessità di fissare nuovi target per fosforemia e Ca x P pre-dialitici ( $< 5.5$  mg/dl e  $55$  mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>, rispettivamente), allo scopo di ridurre i tassi di morbilità e di mortalità dei pazienti dializzati (6). La riduzione dei valori sierici di fosforo (P) rappresenta, quindi, un obiettivo primario nella gestione dei pazienti uremici; tuttavia, allo stato attuale, il 50% circa dei pazienti presenta valori pre-dialitici di P  $> 6.5$  mg/dl (2,7). Tale insuccesso è da attribuire ai limiti che le diverse strategie terapeutiche presentano: la restrizione dell'apporto dietetico di fosforo, infatti, contrasta con la necessità di mantenere il paziente ad un regime dietetico normo-proteico indispensabile per garantire un adeguato stato nutrizionale, mentre l'uso dei chelanti del P non è scevro di effetti collaterali (intossicazione da alluminio, ipercalcemia, etc) (8-13). La quantità di P assorbita, pertanto, spesso eccede quella rimossa dal trattamento dialitico (8). Inoltre, nelle ore immediatamente successive il termine della seduta dialitica si osserva un rapido incremento dei valori della fosforemia, fenomeno definito Rebound Post-Dialitico del fosforo (RPD-P). L'entità di tale rebound può essere tale da determinare il ripristino delle concentrazioni pre-dialitiche di P sierico entro 4-12 ore dal termine del trattamento (14-19). Questo fenomeno suscita un notevole interesse clinico; tuttavia, la patogenesi e l'impatto sul metabolismo calcio-fosforo restano da definire.

Recentemente è stato proposto di incrementare la rimozione intra-dialitica di P ricorrendo all'emodiafiltrazione (HDF). Questa tecnica dialitica di tipo misto diffusivo-convettivo è caratterizzata, rispetto all'emodialisi standard (HD), da un maggior trasporto convettivo dei soluti a medio peso molecolare e di P (17,20) che, pur avendo un basso peso molecolare (128 d), si comporta, a causa della sua disposizione spaziale trimerica, come un soluto di dimensioni maggiori.

Nessuno studio ha finora valutato gli effetti della maggiore rimozione di P ottenuta con HDF sul RPD-P, ma noi riteniamo che questo sia un aspetto critico, poiché per altri soluti, quali l'urea ed il potassio, è stato dimostrato che l'entità del RPD è proporzionale alla quantità rimossa durante la dialisi (21,22). Resta, inoltre, da chiarire l'effetto a medio-lungo termine che la maggiore rimozione di P può avere sul metabolismo calcio-fosforo.

Il nostro studio si prefigge lo scopo di valutare gli effetti della maggiore rimozione di P ottenuta con HDF. Pertanto, è articolato in due fasi: nella prima (studio acuto), abbiamo studiato la rimozione di P e l'andamento della fosforemia nel periodo inter-dialitico in 12 pazienti uremici sottoposti con modalità cross-over randomizzata

ad una singola seduta di HD e HDF; nella seconda (studio cronico), gli stessi pazienti sono stati randomizzati in due gruppi, uno trattato con HD e l'altro con HDF per tre mesi, valutando gli effetti dei due trattamenti sul controllo dell'iperfosforemia.

## Metodi

### Selezione dei pazienti

Sono stati selezionati 12 pazienti (7 maschi, 5 femmine) in trattamento dialitico da almeno 12 mesi (range: 12-110), con un'età media di  $53 \pm 4$  anni (range: 29-71), in base ai seguenti criteri di inclusione: anuria (diuresi  $< 200$  ml nel periodo inter-dialitico lungo); condizioni cliniche stabili, dimostrate dall'assenza di qualsiasi affezione acuta in atto e dalla stabilità negli ultimi 6 mesi degli esami di laboratorio di routine praticati mensilmente (in particolare, fosforemia  $< 7$  mg/dl, calcemia  $< 11$  mg/dl e bicarbonatemia  $> 18$  mmol/L); valori di Kt/V, calcolati secondo Daugirdas (23),  $\geq 1.2$  negli ultimi 3 mesi; assenza negli ultimi 12 mesi di segni clinici e/o laboratoristici di un grave iperparatiroidismo secondario (prurito, fratture ossee, anemia refrattaria alla somministrazione di eritropoietina, livelli sierici di PTH  $> 1000$  pg/ml); accesso vascolare permanente, non protesico, senza segni evidenti di ricircolo significativo; assenza di diabete mellito, scompenso cardiaco (III-IV classe NYHA), cirrosi epatica, edemi.

Ai pazienti veniva prescritta una dieta con 30-35 Kcal e 1.2 g di proteine per Kg di peso corporeo. Nelle due settimane precedenti ciascuna seduta dialitica oggetto di studio, l'adesione dei pazienti alle prescrizioni dietetiche era monitorata mediante la determinazione del PNA (protein nitrogen appearance) (24) e l'uso di diari dietetici.

Ciascun paziente continuava ad assumere i farmaci abitualmente utilizzati, mantenendone costante il dosaggio durante tutto il periodo di studio. Tutti i pazienti assumevano Calcio-carbonato (dose media di  $2.8 \pm 0.5$  g/die) e Calcitriolo (0.5-1 mg/seduta dialitica).

### Studio acuto

Nello studio acuto, i pazienti selezionati sono stati sottoposti, con modalità cross-over randomizzata, ad un'unica seduta di HD e HDF, praticata nella sessione settimanale precedente l'intervallo inter-dialitico lungo. Le due sedute oggetto dello studio sono state eseguite a distanza di due settimane, durante le quali i pazienti erano trattati con HD.

La seduta di HDF e quella di HD sono state condotte in modo da raggiungere il peso secco di ciascun paziente e da risultare simili per durata (240 minuti) ed adeguatezza (Kt/V pari a 1.2-1.3). Per ciascun paziente, entrambe i trattamenti, sono stati praticati utilizzando: lo stesso rene

artificiale (Integra, Hospal oppure System 1000, Drake Willok-Althin), dotato di dispositivo per il monitoraggio della velocità di ultrafiltrazione; la stessa membrana dialitica (F8, Fresenius = polisulfone 1.8 m<sup>2</sup> oppure Filtryzer B3-2, Toray = PMMA 2.0 m<sup>2</sup>); la stessa velocità del flusso ematico (315-345 ml/min) e del dialisato (500 ml/min); la stessa composizione del dialisato (in mmol/L): sodio 143, bicarbonato 39, acetato 4.0, calcio 1.5, magnesio 0.5, glucosio 5.6, potassio 2.0; la stessa temperatura del dialisato (36 °C). La concentrazione del Na<sup>+</sup> e la temperatura del dialisato erano mantenute costanti durante le quattro ore di trattamento. In HDF, l'UF-rate era compreso tra 25 e 35 ml/min, ossia rientrava nel range di 25-50 ml/min che definisce l'HDF "soft", ed il liquido di reinfusione, somministrato in post-diluizione, aveva la seguente composizione (in mmol/L): Na<sup>+</sup> 145, Cl<sup>-</sup> 100, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 45.

Campioni ematici sono stati prelevati prima dell'inizio del trattamento dialitico (pre), al termine (T0), e dopo 30, 60, 90, 120 minuti, 24, 48 e 68 ore. Durante tutta la seduta dialitica e nelle due ore successive, i pazienti rimanevano a letto e non potevano assumere cibo o bevande. Peso corporeo, pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) e frequenza cardiaca sono stati registrati ogni ora durante il trattamento ed in occasione di ciascun prelievo. I prelievi pre e da T0 a T120 erano effettuati dall'agofistola arterioso per ridurre il numero di punture vascolari; il campione pre era raccolto prima dell'infusione di soluzione salina e/o eparina, quello a T0 dopo aver mantenuto per 2-3 minuti la pompa-sangue a valori di flusso basso (50 ml/min), in assenza di flusso del dialisato, allo scopo di minimizzare il ricircolo cardio-polmonare.

Su ciascun campione ematico venivano determinati: i livelli sierici di fosforo, calcio, potassio, BUN e sodio, l'ematocrito, la protidemia, il pH e la bicarbonatemia, la glicemia e l'insulinemia.

Durante entrambe le sedute dialitiche, tutto il dialisato esausto veniva raccolto per determinare la quantità di fosforo rimosso (PR), secondo la seguente formula:

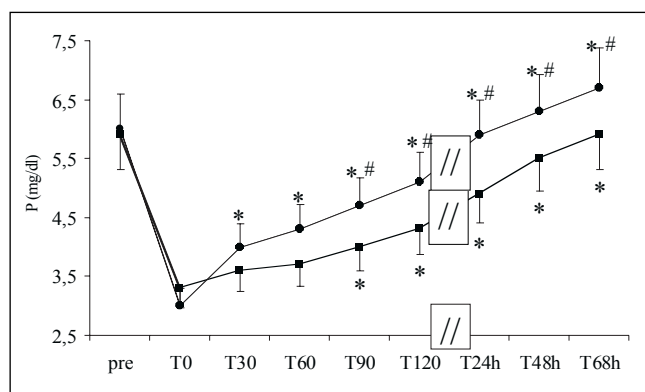
$$PR = VD \times PD$$

dove VD e PD rappresentano rispettivamente il volume e la concentrazione del fosforo del dialisato esausto. La quantità di potassio rimosso, invece, veniva calcolata mediante la formula già descritta dal nostro gruppo (22).

### Studio cronico

Terminata la fase acuta dello studio, i 12 pazienti selezionati praticavano per due settimane HD standard. Successivamente, venivano randomizzati in due gruppi da sei e trattati, nei tre mesi successivi, con HD o con HDF.

Tutte le sedute dialitiche sono state condotte adottando le stesse apparecchiature ed impostazioni utilizzate per lo studio acuto. I pazienti erano invitati a non modificare né gli introiti dietetici prescritti (l'adesione alla dieta è stata monitorata con le modalità già descritte nello studio acuto)



**Fig. 1** - Valori sierici del fosforo all'inizio (Pre), al termine (T0) e da 30 minuti fino a 68 ore dopo la fine delle sedute di bicarbonato-dialisi (HD) (—●—) ed emodiafiltrazione-soft (HDF) (---■---). \*  $P < 0.05$  vs T0 #  $P < 0.05$  vs HD

ne la terapia farmacologica, per tutta la durata dello studio.

Prima della randomizzazione (Basale) ed al termine di ciascun mese di follow-up (mese 1, 2 e 3), nell'ultima seduta dialitica prima dell'intervallo inter-dialitico lungo, venivano eseguiti prelievi pre- e post-dialitici per la determinazione di Kt/V, PNA, fosforemia e calcemia.

### Analisi statistica

Tutti i dati sono espressi come media  $\pm$  SEM. Le comparazioni inter-gruppo sono state eseguite mediante test t di Student per dati non appaiati (a due code), mentre le comparazioni intra-gruppo mediante ANOVA per misure ripetute e test post-hoc di Newman-Keuls. Un valore di  $p < 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo.

### Risultati

La tabella 1 riassume i parametri clinici e di laboratorio dei 12 pazienti durante i due trattamenti dialitici. Come richiesto dal protocollo dello studio, le due sedute sono risultate simili per durata, adeguatezza e riduzione del volume extracellulare, quest'ultima attestata dal fatto che la riduzione del peso corporeo e l'aumento di ematocrito e protidemia sono stati sovrapponibili. Ovviamente le due sedute sono state caratterizzate da differenti valori di UF ottenuta; tali valori erano compresi tra 10-15 ml/min in HD e tra 25-35 ml/min in HDF.

I valori della pressione arteriosa subivano lo stesso decremento durante le due sedute dialitiche senza che si verificasse alcun episodio di ipotensione significativo (definito come riduzione superiore a 20 mmHg della pressione sistolica - PAS, oppure PAS < 100 mmHg).

L'introito proteico durante il periodo inter-dialitico

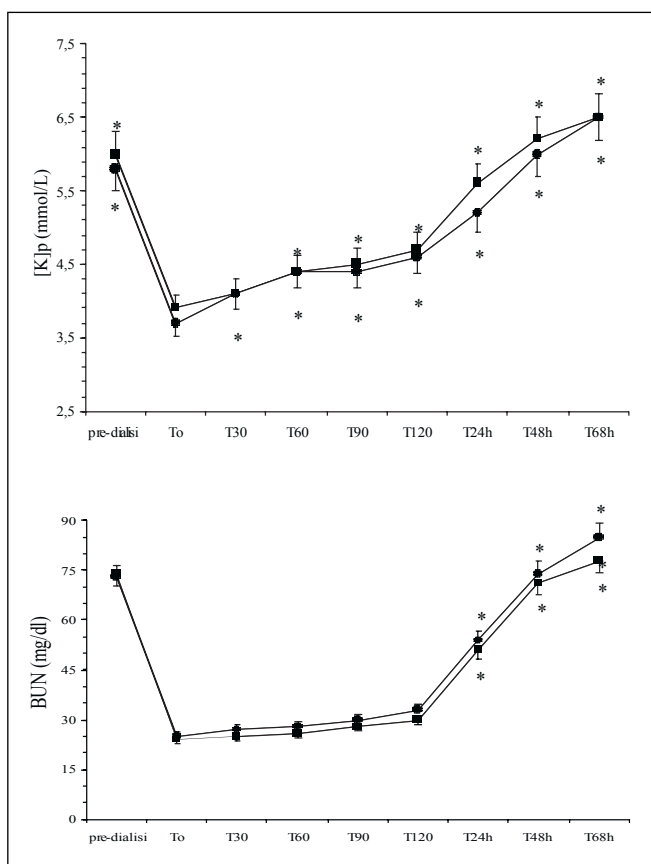


Fig. 2 - Valori sierici del potassio (in alto) e del BUN (in basso) all'inizio (Pre), al termine (T0) e da 30 minuti fino a 68 ore dopo la fine delle sedute di bicarbonato-dialisi (HD) (—●—) ed emodiafiltrazione-soft (HDF) (—■—). \* P < 0.05 vs T0 # P < 0.05 vs HD

lungo, valutato misurando il PNA nell'intervallo T0-T68h, è stato simile nei due trattamenti (1.20±0.20 e 1.23±0.25 g/Kg/die in HDF e in HD, rispettivamente); analogamente, i diari dietetici non mostravano differenze nella quantità e qualità del cibo assunto quotidianamente.

La rimozione di P è stata del 44% maggiore in HDF rispetto ad HD (1171±90 mg contro 814±79 mg, rispettivamente).

L'andamento di P è rappresentato in Figura 1. I livelli pre-dialitici di P erano simili in HDF e HD (6.0±0.2 e 5.9±0.4 mg/dl, rispettivamente). Al termine dei due trattamenti, i valori di P risultavano ancora simili (3.0±0.2 mg/dl in HDF, 3.3±0.2 mg/dl in HD) e la riduzione intradialitica era solo numericamente maggiore in HDF (-50±3%) rispetto ad HD (-42±3%). I livelli inter-dialitici di P mostrano come il RPD-P sia più precoce e di maggiore entità in HDF rispetto ad HD. L'incremento della fosforemia rispetto a T0, infatti, era statisticamente significativo già a T30 in HDF, mentre in HD ciò si verificava solo a partire da T90; a T120, infatti, tale incremento era del 69±6% in HDF, contro il 31±4% osservato in HD (P<0.001). I livelli di P, inoltre, erano maggiori in HDF

rispetto ad HD a partire da T90 fino a T68h e, a T120, essi hanno mostrato una correlazione statisticamente significativa con l'entità della rimozione intra-dialitica di questo soluto (r = 0.487, p < 0.02).

Contrariamente alla rimozione di P, la rimozione intra-dialitica di potassio non differiva in HD ed HDF (79±11 e 76±9 mmol, rispettivamente), così come l'andamento del RPD di tale soluto era sovrapponibile con i due trattamenti (figura 2, alto). Anche il RPD del BUN mostrava un profilo simile in HD e HDF (figura 2, basso).

La calcemia subiva un cospicuo incremento durante entrambe le sedute dialitiche (da 9.8±0.3 e 9.9±0.2 mg/dl in pre, a 10.5±0.2 e 10.4±0.2 mg/dl a T0, in HDF, e in HD rispettivamente), ma non subiva ulteriori variazioni fino a T120 (10.2±0.2 mg/dl in HDF e 10.1±0.2 mg/dl in HD).

HD ed HDF determinavano una riduzione parallela del prodotto Ca x P (-39±3% e -46±4%, rispettivamente); tuttavia il maggior RPD-P in HDF determinava a T120 un maggior incremento di Ca x P in HDF rispetto a HD (+64±6% versus +25±5%, P<0.05). Questo diverso comportamento si evidenziava durante tutto l'intervallo interdialitico: infatti, a T68h il valore di Ca x P era 64±3 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> in HDF, e 55±2 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> in HD (P<0.05).

In Tabella II sono descritte le variazioni di alcuni fattori che svolgono un ruolo secondario nella regolazione della fosforemia. Il pH ematico e la bicarbonatemia, i cui valori erano simili in pre, hanno manifestato incrementi sovrapponibili in HD e HDF, senza subire ulteriori variazioni nell'intervallo T0-T120. Neppure la sodiemia e l'insulinemia hanno mostrato differenze significative nei due trattamenti.

In Tabella III sono descritte i principali risultati dello studio cronico. Durante i tre mesi di trattamento con HD o HDF, i valori di Kt/V e PNA non hanno mostrato variazioni significative. Ciò nonostante, in HDF si è osservata una progressiva riduzione dei valori pre-dialitici di P (-24% da Basale a mese 3), con differenze statisticamente significative rispetto a HD a partire dal 2° mese di follow-up. Analogamente, i valori di Ca x P hanno manifestato un netto miglioramento con HDF, mentre sono rimasti immutati nel gruppo HD.

## Discussione

L'emodialisi standard consente una rimozione settimanale di circa 2.500-2700 mg di P che spesso risulta inferiore alla quantità di P assorbita, nonostante l'utilizzo ottimale dei chelanti, dal paziente sottoposto ad una dieta normo-proteica (8,16). Una considerevole percentuale dei pazienti dializzati, pertanto, presenta un bilancio di P positivo. A riprova di quanto detto, anche nei nostri pazienti, che assumevano una dieta normoproteica, i valori sierici pre-dialitici di P erano uguali a circa 6 mg/dl, nonostante un trattamento dialitico adeguato e la costante assunzione

**TABELLA I - STUDIO ACUTO: VARIAZIONI DI PH EMATICO, BICARBONATO SIERICO (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), SODIEMIA ED INSULINEMIA DURANTE E DOPO DUE ORE DAL TERMINE DEL TRATTAMENTO CON HDF E HD**

	HDF (n=12)		HD (n=12)	
	Pre	T0	Pre	T0
Durata del trattamento (min)		238-13		237-14
Calo ponderale intra-dialitico (Kg)		3.0-0.3		2.9-0.2
Peso corporeo (Kg)	71.3-3.4 <sup>a</sup>	68.3-3.5	71.4-3.4 <sup>a</sup>	68.5-3.3
PAM (mmHg)	103-2.2 <sup>a</sup>	101-3.5	103-2.6 <sup>a</sup>	101-2.9
Ematocrito (%)	32.9-0.8 <sup>a</sup>	37.0-1.2	34.4-1.0 <sup>a</sup>	38.0-1.0
Proteine totali (g/dL)	7.1-0.2 <sup>a</sup>	8.5-0.2	7.1-0.2 <sup>a</sup>	8.4-0.2
Kt/V		1.35-0.06		1.34-0.05
Rimozione di P (mg)		1171-90 <sup>b</sup>		814-79

I valori sono espressi come media-SEM; PAM = pressione arteriosa media; P = fosfato; <sup>a</sup> P<0.05 vs T0; <sup>b</sup> P<0.05 vs HD.

**TABELLA II - STUDIO ACUTO: PRINCIPALI DATI DI LABORATORIO E PARAMETRI CLINICI DEI PAZIENTI PRIMA (PRE) ED AL TERMINE (T0) DEL TRATTAMENTO CON HDF E HD**

	HDF			HD		
	Pre	T0	T120	Pre	T0	T120
PH	7.349-0.010	7.448-0.010	7.451-0.010	7.342-0.011	7.444-0.010	7.449-0.009
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	22.7-0.7 <sup>a</sup>	28.0-0.7	29.0-0.7	22.4-0.9 <sup>a</sup>	26.5-0.9	27.5-0.8
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	141-1 <sup>a</sup>	145-1	146-1	141-1 <sup>a</sup>	144-1	145-1
Insulina (mU/L)	26.0-5.0	24.5-5.4	28.0-6.0	25.9-5.9	25.7-5.3	28.2-6.1

I valori sono espressi come media-SEM. <sup>a</sup> P<0.05 vs T0

**TABELLA III - STUDIO CRONICO: KT/V, PNA, FOSFOREMIA (P) E PRODOTTO CALCIO-FOSFORO (CA X P) PRE-DIALISI ALL'INIZIO (BASEALE) E DURANTE I TRE MESI DI FOLLOW-UP NEI PAZIENTI TRATTATI CON HD E HDF**

	HDF (n=6)				HD (n=6)			
	BASALE	MESE 1	MESE 2	MESE 3	BASALE	MESE 1	MESE 2	MESE 3
KT/V	1.40-0.06	1.43-0.06	1.49-0.11	1.44-0.08	1.41-0.10	1.44-0.06	1.45-0.10	1.41-0.10
PNA (g/Kg/die)	1.23-0.05	1.30-0.10	1.29-0.09	1.26-0.07	1.25-0.08	1.25-0.07	1.30-0.08	1.24-0.07
P (mg/dl)	5.8-0.2	4.9-0.2 <sup>a</sup>	4.4-0.2 <sup>ab</sup>	4.4-0.3 <sup>ab</sup>	5.7-0.4	5.4-0.4	5.8-0.5	5.7-0.4
Ca x P (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	53.5-2.1			39.9-3.3 <sup>a</sup>	51.3-4.4			53.8-3.5

I valori sono espressi come media-SEM. <sup>a</sup> P< 0.05 vs BASALE <sup>b</sup> P < 0.05 vs HD

di Ca-carbonato.

Al fine di migliorare il bilancio di P, diversi autori hanno suggerito di incrementare la rimozione dialitica di P facendo ricorso all'emodiafiltrazione (17,20). Il nostro studio conferma tali osservazioni: infatti, nonostante i livelli pre-dialitici di P e la superficie della membrana dialitica (fattori notoriamente capaci di influenzare l'entità della rimozione intra-dialitica del soluto) (25,27) non differissero in HD e HDF, la rimozione di P ottenuta con HDF era del 44% maggiore rispetto a HD. Al contrario, le rimozioni di potassio e urea, la cui clearance dialitica è principal-

mente legata al processo diffusivo (20,21,25), erano simili nei due trattamenti.

Nonostante la diversa quantità di P rimosso, i livelli di fosforemia al termine dei due trattamenti non erano significativamente differenti; pertanto, come già osservato da altri autori, la fosforemia a fine dialisi, diversamente dall'urea, non rappresenta un indice fedele dell'entità della rimozione intra-dialitica di P (15,17,18,20). Secondo tali autori, infatti, mentre nelle prime due ore del trattamento dialitico si assiste ad un rapido declino dei valori sierici di P, nella seconda parte della seduta dialitica questi valori

tendono a rimanere costanti nel tempo, nonostante la continua rimozione del soluto, ed indipendentemente da flusso ematico, durata del trattamento ed apporto di calcio dal dialisato (14-18,25,26), per il passaggio netto di P da un compartimento profondo extra-scheletrico (spazio intracellulare e/o tessuti molli) al fluido extra-cellulare (15,16,18,27).

Noi non abbiamo valutato la cinetica intra-dialitica del P; tuttavia, in accordo con De Soi (18), possiamo ipotizzare che l'elevata rimozione convettiva di P in HDF abbia determinato, rispetto a HD, una rapida e maggiore sottrazione del soluto dal liquido extracellulare (LEC) e quindi una maggiore caduta della fosforemia nelle prime due ore del trattamento. Anche se non sono disponibili dati che confermino un elevato coefficiente di trasferimento di massa intercompartimentale del P, in HDF si sarebbe, quindi, attivato un maggiore richiamo di P dal compartimento profondo al LEC, e di conseguenza un più pronunciato incremento, in HDF rispetto a HD, dei valori sierici del soluto nelle fasi finali della seduta dialitica, il che giustificerebbe le fosforemie sovrapponibili a T0.

I nostri risultati evidenziano che la maggiore rimozione di P osservata in HDF è associata ad un RPD-P più marcato e precoce rispetto a HD e che esiste una correlazione statisticamente significativa tra entità della rimozione intra-dialitica di P ed i valori sierici di questo soluto a T120.

Il diverso comportamento del RPD-P in HDF non può essere attribuito ad alcuno degli altri fattori capaci di influenzare questo fenomeno. Santoro e Zucchelli hanno dimostrato che il RPD-P dipende dai valori pre-dialitici di P ed è influenzato dalle variazioni intra-dialitiche del pH ematico (17). Nel nostro studio, però, i valori pre-dialitici di P erano simili in HDF e HD, e non è stata osservata alcuna differenza nei valori del pH e della bicarbonatemia tra le due metodiche. Anche i livelli sierici dell'insulina erano sovrapponibili nelle due metodiche; ciò esclude che alla base del differente comportamento del RPD-P vi sia un diverso shift trans-cellulare di P generato dall'insulina (18). Infine, il nostro gruppo ha recentemente dimostrato che una tonicità plasmatica elevata si accompagna ad un maggior RDP di potassio e fosforo, provocato da un maggior efflusso dalle cellule dei due soluti per solvent drag (22). Nel presente studio, le variazioni sovrapponibili della sodiemia durante e dopo le due sedute dialitiche escludono variazioni intra e post-dialitiche della tonicità plasmatica.

Pertanto, è plausibile ipotizzare che l'esaltata rimozione intra-dialitica del soluto in HDF abbia indotto una maggiore mobilitazione di P dal pool profondo al LEC, che ha comportato un maggior incremento della fosforemia, iniziato nella seconda metà del trattamento e proseguito nel periodo post-dialitico.

Il nostro studio mostra, inoltre, come il maggior RPD-P con HDF sia associato a valori sierici di P superiori rispet-

to a HD per tutto l'intervallo inter-dialitico. Nonostante i pazienti abbiano lasciato il nostro centro due ore dopo il termine del trattamento, i diari dietetici ed i valori del PNA suggeriscono che i diversi valori di fosforemia riscontrati non siano imputabili ad un diverso introito di P. Dati i maggiori livelli di P durante tutto il periodo inter-dialitico, anche i valori del prodotto  $Ca \times P$  erano maggiori in HDF rispetto a HD. Questi dati dimostrano, dunque, come la maggior rimozione di P ottenuta con HDF, provocando un incremento del RPD-P, presenta degli effetti acuti sfavorevoli sul metabolismo calcio-fosforo.

Lo studio cronico, al contrario, dimostra come HDF eserciti a medio termine un effetto benefico sul controllo del bilancio Ca-P. Il trattamento prolungato per tre mesi con HDF ha comportato, infatti, un graduale miglioramento dei valori di fosforemia pre-dialisi e  $Ca \times P$  (Tabella III). Quest'effetto, non essendo attribuibile a variazioni della dose dialitica, dell'intake proteico e della terapia farmacologica, è verosimilmente attribuibile al progressivo depauperamento dei depositi di P nel compartimento profondo.

In conclusione, il nostro studio suggerisce che il RPD-P è verosimilmente provocato dal passaggio di P dal compartimento profondo al LEC indotto dalla rimozione intra-dialitica di questo soluto; l'incremento della rimozione intra-dialitica di P mediante HDF comporta, a breve termine, un'amplificazione di tale fenomeno; tuttavia, il trattamento prolungato con HDF consente un sensibile miglioramento del bilancio del P, con riduzioni della fosforemia pre-dialitica e quindi del prodotto  $Ca \times P$ .

## Riassunto

**Introduzione.** Il controllo dell'iperfosforemia mediante terapia dialitica, già inadeguato a causa dell'insufficiente rimozione di fosforo (P), è ulteriormente limitato dal rapido incremento dei valori di fosforemia nelle ore immediatamente successive al termine della seduta dialitica, definito Rebound Post-Dialitico di P (RPD-P).

**Pazienti e metodi.** Per valutare gli effetti della maggiore rimozione di P ottenuti con l'emodiafiltrazione sui valori inter-dialitici della fosforemia, sono stati studiati 12 pazienti uremici sottoposti, con modalità cross-over randomizzata, ad una singola seduta di emodialisi standard (HD) ed emodiafiltrazione soft (HDF) (Studio Acuto). Tali pazienti sono stati studiati all'inizio, al termine (T0) e dopo 30, 60, 90 e 120 min, 24, 48 e 68 ore dal termine delle sedute dialitiche. La rimozione di P ottenuta con i due trattamenti è stata calcolata raccogliendo il dialisato esausto. I pazienti sono stati successivamente randomizzati in due gruppi e sottoposti per tre mesi a HD o HDF, a parità di  $Kt/V$ , intake proteico e dose di chelanti del fosforo (Studio Cronico).

**Risultati.** Studio Acuto. In HDF la rimozione di P è

stata del 44% maggiore rispetto a HD, a parità di valori pre-dialitici di P ( $6.0 \pm 0.2$  e  $5.9 \pm 0.4$  mg/dl) e Kt/V ( $1.35 \pm 0.06$  e  $1.34 \pm 0.05$ ). Ciò nonostante, la riduzione intra-dialitica dei livelli sierici di P è apparsa sovrapponibile nelle due metodiche ( $-50 \pm 3\%$  vs  $-42 \pm 3$ ,  $P = 0.098$ ). In HDF, il RPD-P si è manifestato più precocemente (a T30, rispetto a T90 in HD), ed è stato di maggiore entità (a T120:  $+69 \pm 6\%$  in HDF vs  $+31 \pm 4\%$  in HD,  $P < 0.001$ ). Durante tutto il periodo inter-dialitico, inoltre, i valori di fosforemia e prodotto Ca x P si sono mantenuti più alti dopo HDF rispetto a HD.

**Studio Cronico.** I livelli sierici pre-dialitici di P durante i tre mesi di studio hanno manifestato una progressiva diminuzione in HDF (da  $5.8 \pm 0.2$  a  $4.4 \pm 0.3$  mg/dl,  $P < 0.05$ ), mentre non hanno subito variazioni in HD. I valori di Ca x P hanno mostrato variazioni analoghe a quelle della fosforemia.

**Conclusioni.** L'incremento della rimozione di P ottenuto con HDF, acutamente, amplifica l'entità del RPD-P, ma consente un miglior controllo dell'omeostasi Ca-P a medio termine. Tale effetto, verosimilmente, è dovuto alla maggiore mobilizzazione di P da un compartimento profondo.

Indirizzo degli Autori:

Tucillo  
Cattedra di Nefrologia S.U.N.  
Ospedale S.M.d.P. Incurabili  
Via M. Longo 50  
80100, Napoli  
e-mail: giuseppe.conte@unina2.it

## Bibliografia

- Llach F, Bover J. Renal osteodystrophy (Chapt 51); in Brenner BM ed The Kidney WB Saunders Company, Philadelphia 1996; 2187-203.
- 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.
- London GM, Pannier B, Marchais SJ, Guerin AP. Calcification of aortic valve in the dialyzed patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 778-83.
- Llach F. Cardiac calcification: dealing with another risk factor in patients with kidney failure. *Semin Dial* 1999; 12: 293-5.
- Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, et al. Cardiac valve calcification in hemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2037-40.
- Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1226-37.
- Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients. The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458-82.
- Schaefer K. Unsatisfactory control of serum phosphate: why is it so common and what can be done? *Nephrol. Dial. Transplant* 1994; 9: 1366-7.
- Llach F, Nikakhtar B. Methods of controlling hyperphosphatemia in patients with chronic renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 365-71.
- Alfrey AC. Aluminium intoxication. *N Engl J Med* 1984; 310: 1113-5.
- Coburn JW, Salusky IB. Control of serum phosphorus in uremia. *N Engl J Med* 1989; 320: 1140-2.
- Coburn JW, Alfrey AC. Conference on Aluminium-related disease. *Kidney Int* 1986; 29 (suppl 18): S1-123.
- Slatopolsky EA, Weerts C, Lopez S, et al. Calcium carbonate as a phosphate-binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med* 1986; 315: 157-61.
- Sugisaki H, Onohara M, Kunitomo T. Dynamic behavior of plasma phosphate in chronic dialysis patients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1982; 28: 302-7.
- Poggliusch H, Petek W, Ziak E, Sterz F, Holzer H. Phosphorus kinetics during haemodialysis and haemofiltration. *Proc EDTA-ERA* 1984; 21: 461-8.
- Hou SH, Zhao J, Ellman CF, et al. Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 217-24.
- Zucchelli P, Santoro A. Inorganic phosphate removal during different dialytic procedures. *Int J Artif Organs* 1987; 10: 173-8.
- De Soi CA and Umans JC. Phosphate kinetics during high-flux hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1214-8.
- Harris DCH, Yuill E, Chesher DW. Correcting acidosis in hemodialysis: effect on phosphate clearance and calcification risk. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1607-12.
- Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K. Hemodiafiltration, a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol* 1999; 3: 152-9.
- Spiegel DM, Baker PL, Babcock S, Contiguglia R, Klein M. Hemodialysis urea rebound. The effect of increasing dialysis efficiency. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 26-9.
- De Nicola L, Bellizzi V, Minutolo R, et al. Effect of dialysate sodium concentration on interdialytic increase of potassium. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2337-43.
- Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1205-13.
- Sargent J, Gotch FA, Borah M, et al. Urea kinetics: a guide to nutritional management of renal failure. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1696-702.
- Zucchelli P, Santoro A, Fusaroli M, Borghi M. Biofiltration in uremia. *Kidney Int* 1988; 33 (suppl 24): S141-4.
- Fischbach M, Boudailliez B, Foulard M, French Society for Pediatric Nephrology. Phosphate end dialysis value: a misleading parameter of hemodialysis efficiency. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 193-5.
- Ritz E. Phosphate removal during dialysis: does the membrane matter? *Clin Nephrol* 1994; 42 (suppl 1): S57-60.

Giunio in Redazione il  
Accettato il