

EFFETTO DI DIFFERENTI CONCENTRAZIONI DI CALCIO NEL DIALISATO SULL'ORMONE PARATIROIDEO E SUL BILANCIO DEL CALCIO NELLA BICARBONATODIALISI

Carlo Basile¹, Pasquale Libutti¹, Piero Lisi¹, Luigi Vernaglione², Francesco Casucci¹, Nicola Losurdo¹, Annalisa Teutonico¹, Carlo Lomonte¹

¹Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi, Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (BA)

²Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale "M. Giannuzzi", Manduria (TA)

Le alterazioni del metabolismo minerale hanno un'elevata prevalenza e sono una delle cause principali di morbilità e mortalità nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica (1). La maggior parte delle Linee Guida raccomanda una serie di strategie terapeutiche, quali l'uso dei chelanti del fosfato, degli analoghi della vitamina D o dei calcimimetici (1). Nella pratica corrente, scarsa attenzione è data alla concentrazione di calcio (Ca) nel dialisato. Al contrario, essa dovrebbe essere vista come parte di un regime terapeutico integrato al fine di porre sotto controllo l'osteodistrofia renale e di normalizzare il metabolismo minerale. Scopi di questo approccio integrato sono di mantenere il paziente in un bilancio di massa del Ca (CaMB) vicino alla neutralità, di mantenere livelli normali di calcemia, di controllare i livelli plasmatici di ormone paratiroideo (PTH) e di evitare le calcificazioni cardiovascolari e dei tessuti molli, in sintesi di ridurre il peso della morbilità e della mortalità dell'uremia cronica (2). Pertanto, un CaMB corretto durante la seduta di emodialisi (HD) è cruciale nel trattamento dell'osteodistrofia renale.

Il CaMB durante la seduta di HD è influenzato dal trasporto sia diffusivo che convettivo. La *driving force* che determina il trasporto diffusivo è data principalmente dal gradiente di concentrazione diffusivo all'ingresso del dializzatore tra i livelli di calcio ionizzato (iCa) nel dialisato e nell'acqua plasmatica (pwiCa). Il trasporto diffusivo è espresso come:

$$1.12 \times iCa - pwiCa$$

dove 1.12 è il fattore di Gibbs-Donnan (3, 4).

Il CaMB è influenzato anche dal trasporto convettivo. Il CaMB può essere espresso sia per il iCa (iCaMB) che per il calcio totale (tCa) (tCaMB). Esso può essere calcolato nella seguente maniera (il tCaMB è preso come esempio):

$$tCaMB = [tCa \text{ nel dialisato fresco} \times \text{litri di dialisato fresco}] - [(tCa \text{ nel dialisato esausto} \times \text{litri di dialisato esausto}) + (tCa \text{ nel dialisato esausto} \times \text{volume di ultrafiltrazione})]$$

La rimozione di Ca è espressa con un numero negativo e il guadagno di Ca con un numero positivo. Tutto il dialisato esausto e l'ultrafiltrato possono essere raccolti in un *tank* calibrato. Una raccolta parziale del dialisato può essere effettuata tramite una pompa campionatrice a tempo posizionata sul sistema di scarico del *monitor* di dialisi. Questo sistema raccoglie in maniera regolare un volume costante di liquido consistente in dialisato esausto e ultrafiltrato (5). Più recentemente, il GENIUS® *single-pass batch dialysis system* (Frese-

nus Medical Care, Bad Homburg, Germania) è stato utilizzato in studi sul CaMB (6, 7). Tale sistema è stato scelto in quanto consente di effettuare bilanci di massa di qualunque soluto in maniera molto precisa, a differenza di quelli ottenuti con i sistemi di dialisi *single-pass*, sempre a rischio di errori sistematici (8). Le caratteristiche del GENIUS® *dialysis system* sono state descritte altrove (8).

Sono stati pubblicati pochi studi che hanno misurato il CaMB nella bicarbonatodialis (6, 7, 9-14). Ciò è dovuto principalmente alle difficoltà tecniche nell'effettuare una misurazione accurata del CaMB per la necessità della raccolta di tutto il dialisato esausto o di una sua aliquota proporzionale (5). Il nostro gruppo ha recentemente pubblicato uno studio in AJKD (15): si tratta di un *trial crossover* randomizzato (ClinicalTrials.gov, ID. NCT01353170): una concentrazione di tCa nel dialisato (tCaD) di 1.25, 1.375 o 1.50 mmol/L fu usata durante una singola seduta di HD usando il GENIUS® *single-pass batch dialysis system*. Ventidue pazienti uremici anurici stabilizzati sono stati sottoposti a tre sedute di bicarbonatodialis della durata di 4 ore, ognuna con una delle tre concentrazioni di tCaD in una sequenza *random*. *Outcomes* sono stati le determinazioni orarie delle concentrazioni di pwiCa e delle concentrazioni plasmatiche di PTH. Il tCaMB e il iCaMB furono misurati sul dialisato, come sopra descritto.

Le concentrazioni orarie di pwiCa furono significativamente più elevate con una concentrazione di tCaD di 1.50 rispetto a 1.375 e 1.25 mmol/L ($P < 0.05$), così come lo furono le concentrazioni di pwiCa al termine delle sedute dialitiche (1.33+0.05, 1.28+0.06 e 1.20+0.04 mmol/L, rispettivamente, $P < 0.001$). I tCaMB medi furono positivi (gradiente di diffusione dal dialisato al paziente) con tutte le concentrazioni di tCaD, essendo più elevati con concentrazioni crescenti di tCaD (+75+122 mg, +182+125 mg, +293+228 mg, rispettivamente). La loro differenza fu statisticamente significativa ($P < 0.001$). Nessuno dei tCaMB e iCaMB fu negativo con una concentrazione di tCaD di 1.375 e 1.50 mmol/L. I valori Δ medi di PTH plasmatico di ciascun trattamento (cioè, le differenze medie tra i livelli post- e pre-dialisi) furono significativamente differenti tra i tre trattamenti ($P < 0.02$), essendo positivi con una concentrazione di tCaD di 1.25 mmol/L (+225+312 pg/mL) e negativi con la concentrazione di tCaD sia di 1.375 che di 1.50 mmol/L (-68+325 e -99+432 pg/mL, rispettivamente).

I risultati del nostro studio sono chiari: tutti i tCaMB e iCaM-

Bs furono positivi e i valori Δ medi del PTH plasmatico di ciascun trattamento diminuirono in una maniera statisticamente significativa con una concentrazione di tCaD sia di 1.375 che di 1.50 mmol/L. Per contro, i tCaMB e gli iCaMB medi furono lievemente positivi, ma i valori Δ medi di PTH plasmatico aumentarono in maniera statisticamente significativa con una concentrazione di tCaD di 1.25 mmol/L. Le ghiandole paratiroidi rispondono primariamente a variazioni nelle concentrazioni plasmatiche di iCa; in effetti, ciascuna cinetica di pwiCa mostrò una diminuzione costante e uniforme dei livelli di pwiCa con una concentrazione di tCaD di 1.25 mmol/L. Anche se noi siamo molto cauti nell'extrapolare questi risultati ottenuti nello studio di singole sedute di HD al trattamento cronico, dobbiamo segnalare che alcuni studi hanno riportato l'aggravamento di una condizione di iperparatiroidismo secondario nel trattamento a lungo termine con una concentrazione di tCaD di 1.25 mmol/L (16-18).

In conclusione, quale concentrazione di tCaD consigliamo? Nella nostra opinione, una concentrazione di tCaD di 1.50 mmol/L dovrebbe essere scoraggiata o impiegata con cautela in casi selezionati; una concentrazione di tCaD di 1.25 mmol/L è senz'altro da preferire a quella di 1.50 mmol/L, ma potrebbe indurre iperparatiroidismo secondario (16-18); una concentrazione di tCaD di 1.375 mmol/L potrebbe essere un buon compromesso tra le tre concentrazioni di tCaD, in quanto è in grado di dare un tCaMB e un iCaMB moderatamente positivi, di mantenere livelli pressoché normali di pwiCa e di non stimolare la secrezione di PTH. Tuttavia, studi a lungo termine sono necessari per confermare che i risultati ottenuti in singole sessioni dialitiche persistano in sessioni molteplici e che essi

si traducano in migliorati *outcomes* clinici. L'industria è incoraggiata a rendere disponibile commercialmente una nuova formulazione di dialisato che includa una concentrazione di tCaD di 1.375 mmol/L.

La Tabella I riassume i dati del CaMB nella bicarbonatodialis ottenuti negli studi più rilevanti riportati in letteratura, ivi incluso il nostro (6, 7, 9-15). Mentre non vi è alcun dubbio sul fatto che una concentrazione di tCaD di 1.75 mmol/L porti a un CaMB positivo (6, 9-12), più controversa appare la questione riguardo alla concentrazione di tCaD di 1.50 mmol/L (6, 7, 9, 12, 13, 15) e ancora più controversa per 1.25 mmol/L (6, 10-15).

Infine, quale CaMB dovremmo studiare, iCaMB o tCaMB? Quando noi determiniamo i livelli di calcemia, sembra più ragionevole usare il iCa in quanto meno suscettibile di errori (5, 19). Tuttavia, nei liquidi di dialisi la proporzione di Ca in forma ionizzata è molto meno costante che nel sangue (5). Pertanto, l'uso di tCa nella valutazione del CaMB nel compartimento del dialisato sembra più consigliabile (5). Il nostro studio recente (15) conferma ed estende i dati pubblicati da Argilés et al. (5): i tCaMB medi furono meno positivi degli iCaMB medi per ognuna delle concentrazioni di tCaD studiate, anche se la loro differenza non raggiunse il livello della significatività statistica (15). Analizzando insieme i 66 esperimenti (22 pazienti sottoposti a una seduta di bicarbonatodialis con ognuna delle tre concentrazioni di tCaD), si ottenne una differenza media del 9.8% tra tCaMB e iCaMB (15). Argilés et al. hanno sostenuto che il fosfato catturato dal liquido di dialisi nel suo passaggio attraverso il dializzatore possa essere responsabile di un tale *shift* tra i *pools* del Ca (5). Anche se ciò è indubbiamente vero,

TABELLA I - BILANCI DI MASSA DEL CA (CaMB) NELLA BICARBONATODIALISI CON DIFFERENTI (DA 1.75 A 1.00 MMOL/L) CONCENTRAZIONI DI tCa NEL DIALISATO IN INGRESSO (tCaD)

Autori	Ore	N. pazienti	tCaD (mmol/L)	CaMB (mg)
Malberti (9)	4	20	1.75	+80±164
Hou (10)	4	7	1.75	+876±92
Fabrizi (11)	3	6	1.75	+308±52
Al-Heijaili (12)	4	13	1.75	+584±196
Karohl (6)	4	23	1.75	+405±413
Malberti (9)	4	20	1.50	-112±80
Malberti (13)	4	11	1.50	-204±124
Al-Heijaili (12)	4	13	1.50	-80±64
Karohl (6)	4	23	1.50	+46±400
Basile (15)	4	22	1.50	+293±228
Basile (7)	4	11	1.50	+285±137
Basile (7)	8	11	1.50	+298±132
Al-Heijaili (12)	8	13	1.50	-171±287
Basile (15)	4	22	1.375	+182±125
Basile (15)	4	22	1.25	+75±122
Hou (10)	4	7	1.25	+216±136
Fabrizi (11)	3	6	1.25	-6±36
Malberti (13)	4	11	1.25	-324±156
Al-Heijaili (12)	4	13	1.25	-328±108
Karohl (6)	4	23	1.25	-468±563
Sigrist (14)	4	52	1.25	-188±232
Karohl (6)	4	23	1.00	-578±389

Medie ± DS. La rimozione di Ca è espressa con un numero negativo e il guadagno di Ca con un numero positivo.

l'aggregazione del iCa da parte del fosfato è probabilmente solo parte della verità. In realtà, altri anioni possono complessare il iCa, come lattato, citrato, bicarbonato e solfato (20). Inoltre, i nostri studi cinetici hanno mostrato che il fattore principale che porta alla precipitazione di complessi di Ca è probabilmente la grossa differenza di pH esistente tra il dialisato in ingresso e il recipiente dell'ultrafiltrato (15). In effetti, Moore ha osservato una diminuzione nella concentrazione di iCa di ultrafiltrati al di sopra di pH compresi tra 7.3 e 7.6: questo fenomeno rappresenta probabilmente un problema cinetico di solubilità correlato alla precipitazione variabile di alcuni complessi di Ca (20).

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 contributi economici per lo svolgimento dello studio.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Carlo Basile
Via C. Battisti 192
74100 Taranto
e-mail: basile.miulli@libero.it

BIBLIOGRAFIA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 76 (Suppl. 113): S1-S130.
2. Nouri P, Nikakhtar B, Llach F. Differential diagnosis of renal osteodystrophy. In: Nissenson AN and Fine RN, eds. *Handbook of dialysis therapy*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008: 965-86.
3. Bosticardo GM. The diffusion gradient between ionized calcium in dialysate and plasma water - corrected for Gibbs-Donnan factor - is the main driving force of net calcium balance during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (10): 3458-9.
4. Gotch FA, Levin NW, Kotanko P. Calcium balance in dialysis is best managed by adjusting dialysate calcium guided by kinetic modeling of the interrelationship between calcium intake, dose of vitamin D analogues and the dialysate calcium concentration. *Blood Purif* 2010; 29 (2): 163-76.
5. Argilés A, Mion CM. Calcium balance and intact PTH variations during haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (11): 2083-9.
6. Karohl C, de Paiva Paschoal J, Martins de Castro M, et al. Effects of bone remodelling on calcium mass transfer during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (4): 1244-51.
7. Basile C, Libutti P, Di Turo AL, et al. Calcium mass balances during standard bicarbonate hemodialysis and long-hour slow-flow bicarbonate hemodialysis. *J Nephrol* 2011. DOI: 10.5301/JN.2011.6385.
8. Basile C, Libutti P, Di Turo AL, et al. Removal of uraemic retention solutes in standard bicarbonate haemodialysis and long-hour slow-flow bicarbonate haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (4):1296-303.
9. Malberti F, Surian M, Minetti L. Dialysate calcium concentration decrease exacerbates secondary hyperparathyroidism in dialysis patients given calcium carbonate as a phosphate binder. *J Nephrol* 1991; 2 (1): 75-81.
10. Hou SH, Zhao J, Ellman CF, et al. Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. *Am J Kidney Dis* 1991; 18 (2): 217-24.
11. Fabrizi F, Bacchini G, Di Filippo S, Pontoriero G, Locatelli F. Intradialytic calcium balances with different calcium dialysate levels. Effects on cardiovascular stability and parathyroid function. *Nephron* 1996; 72 (4): 530-5.
12. Al-Hejaili F, Kortas C, Leitch R, et al. Nocturnal but not short hours quotidian hemodialysis requires an elevated dialysate calcium concentration. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (9): 2322-8.
13. Malberti F, Ravani P. The choice of the dialysate calcium concentration in the management of patients in haemodialysis and haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 7): 37-40.
14. Sigrist M, McIntyre CW. Calcium exposure and removal in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutrition* 2006; 16 (1): 41-6.
15. Basile C, Libutti P, Di Turo AL, et al. Effect of dialysate calcium concentrations on parathyroid hormone and calcium balance during a single dialysis session using bicarbonate hemodialysis: a crossover clinical trial. *Am J Kidney Dis*, in press.
16. Argilés A, Kerr PG, Canaud B, Flavier JL, Mion C. Calcium kinetics and the long term effects of lowering dialysate calcium concentration. *Kidney Int* 1993; 43 (3): 630-40.
17. Fernández E, Borràs M, Pais B, Montoliu J. Low-calcium dialysate stimulates parathormone secretion and its long-term use worsens secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6 (1): 132-5.
18. Spasovski G, Gelev S, Masin-Spasovska J, Selim G, Sikole A, Vanholder R. Improvement of bone and mineral parameters related to adynamic bone disease by diminishing dialysate calcium. *Bone* 2007; 41 (4): 698-703.
19. Carney SL. Ionized calcium concentration in maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1992; 38 (3): 167-70.
20. Moore EW. Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates and whole blood determined by ion-exchange electrodes. *J Clin Invest* 1970; 49 (2): 318-34.