



# IL CONTROLLO NON FARMACOLOGICO DEL METABOLISMO CALCICO NEL PAZIENTE IN TRATTAMENTO EMODIALITICO

F. Malberti

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Istituti Ospitalieri, Cremona

## Non-pharmacological calcium metabolism control in patients undergoing hemodialysis

Calcium overload has been claimed to be involved in the increased vascular morbidity and mortality of dialysis patients. Conversely, calcium depletion can worsen secondary hyperparathyroidism and reduce bone mass. When residual renal function is null or negligible, the calcium balance is mainly determined by the calcium absorbed from the intestine, and that gained or lost from or into the dialysate. This article aims to review the assessment and mechanisms of calcium flux during hemodialysis (HD) and hemodiafiltration (HDF). Calcium mass transfer in HD is mainly dependent on the ionized calcium concentration gradient between dialysate and blood, ultrafiltration volume (Q<sub>f</sub>) and treatment time. Calcium flux in HDF is also affected by the infusion mode. In post-dilution HDF, the calcium balance is comparable to that in HD for a given concentration gradient between dialysate and blood. Conversely, in pre-dilution HDF the dialysate calcium concentration should be increased by about 0.25 mmol/L to maintain comparable balances.

For a given dialysate total calcium concentration, the ionized fraction changes according to the pH and the bicarbonate concentration of the solution. Thus, the dialysate ionized calcium is higher (94% of total calcium) in acetate-free biofiltration (AFB, a HDF modality where the dialysate does not contain bicarbonate or acetate) than in standard HDF (dialysate bicarbonate and acetate concentration of 31 mmol/L and 5 mmol/L, respectively), where the dialysate ionized calcium fraction is about 84% of the total calcium. As a consequence, calcium mass transfer is more positive in AFB compared to post-dilution HDF at similar dialysate total calcium concentrations.

Clinical studies and kinetic models have shown that the calcium mass transfer during HD is neutral when the ionized calcium gradient and Q<sub>f</sub> are zero. This suggests that patients dialysed against a dialysate total calcium concentration of 1.25 mmol/L (corresponding to ionized calcium of  $1.25 \times 0.84 = 1.05$  mmol/L) should have a serum ionized calcium concentration of 1.05 mmol/L and no weight loss to achieve a neutral calcium flux during HD treatment. In patients with serum ionized calcium in the normal range and an average Q<sub>f</sub> of 2-3 L, calcium losses of about 5-12 mmol (200-480 mg) have been documented during a single HD treatment with a dialysate calcium concentration of 1.25 mmol/L. Such losses might counterbalance the calcium gained by intestinal absorption (about 4-5 mmol/day or 160-200 mg/day in patients with an oral daily calcium intake of 1-1.5 g and normal vitamin D status) and ensure an overall approximately neutral calcium balance. The development and validation of kinetic models able to prescribe the dialysate calcium concentration necessary to achieve a neutral calcium balance in relation to dialysis treatment time, Q<sub>f</sub>, serum ionized calcium concentration, oral calcium intake, and vitamin D therapy is desirable. (G Ital Nefrol 2009; 26: 670-8)

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

Calcium mass transfer,  
Serum ionised calcium,  
Dialysate calcium,  
Hemodiafiltration,  
Hemodialysis

### PAROLE CHIAVE:

Bilancio calcico,  
Calcemia ionizzata,  
Calcio nel dialisato,  
Emodiafiltrazione,  
Emodialisi

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Fabio Malberti  
Divisione di Nefrologia e Dialisi  
Istituti Ospitalieri  
Largo Priori, 1  
26100 Cremona  
e-mail: f.malberti@ospedale.cremona.it

## INTRODUZIONE

Le alterazioni del metabolismo calcio-fosforico, l'iperparatiroidismo secondario e il deficit di vitamina D sono frequenti già nelle fasi iniziali dell'insufficienza renale cronica e si associano ad un significativo aumento della morbilità e mortalità (1-6). Numerosi studi epidemiologici hanno documentato che nei pazienti in trattamento dialitico vi è associazione tra livelli di calcemia e fosforemia, elevati o ridotti, e rischio di mortalità (4-6). Inoltre, è stato documentato un maggior rischio relativo di mortalità nei pazienti emodializzati che non mantengono nel tempo i livelli di calcemia, fosforemia e PTH nei *target* K/DOQI rispetto ai pazienti che mantengono tali livelli in *target* (7). A prescindere dai livelli di calcemia, l'elevato apporto orale di calcio, dovuto all'uso di dosi elevate di chelanti del fosforo contenenti calcio, si associa a sviluppo e progressione delle calcificazioni vascolari (8, 9). Questa osservazione e la documentazione che il trattamento dell'iperfosforemia con sevelamer rallenta, rispetto all'uso dei chelanti contenenti calcio, la progressione e lo sviluppo delle calcificazioni vascolari (10), hanno portato alla raccomandazione di evitare il sovraccarico di calcio nel paziente uremico. Dato che, quando la funzione renale è nulla o trascurabile, il bilancio calcico è principalmente determinato dall'assorbimento intestinale e dall'apporto (o rimozione) con la dialisi, è particolarmente importante conoscere i fattori determinanti il bilancio dialitico di calcio, in modo da poter essere in grado di dare una corretta prescrizione della concentrazione di calcio nel dialisato.

## BILANCIO CALCICO IN BICARBONATO EMOIALISI

Il bilancio calcico è influenzato sia dal trasporto diffusivo che da quello convettivo. La "driving force", che determina il trasporto diffusivo, è data essenzialmente dal gradiente di concentrazione tra dialisato e plasma. Tuttavia, anche il pH e le concentrazioni di bicarbonato, fosfati e proteine influenzano il trasporto diffusivo, modificando la quota di calcio diffusibile. La quota di calcio che può diffondere attraverso la membrana dialitica è la quota ultrafiltrabile che è pari a circa il 60% del calcio totale plasmatico ed è costituita dalla quota ionizzata (48% circa del calcio totale) e da quella complessata, legata cioè agli anioni (12% circa del calcio totale) (11). La quota di calcio legata alle proteine (principalmente albumina), pari a circa il 40% del calcio totale, non è diffusibile. L'equilibrio tra le varie frazioni dipende da diversi fattori, dei quali i principali sono il pH e le proteine. Incrementi del pH

plasmatico di 0.1 determinano incrementi della quota di calcio legata alle proteine di circa 0.12 mg/dL. Il calcio ultrafiltrabile non viene abitualmente misurato nella pratica clinica per cui, nella valutazione dei gradienti di concentrazione che regolano il flusso di calcio attraverso la membrana dialitica, si utilizza la misurazione del calcio ionizzato.

Il bilancio calcico è influenzato oltre che dal trasporto diffusivo anche da quello convettivo, che grossolanamente può essere stimato moltiplicando il volume ultrafiltrato (perdita di peso del paziente durante la dialisi) per la calcemia ionizzata predialitica. Pertanto, in un paziente con calcemia ionizzata normale (ad es. 1.25 mmol/L) e con una ultrafiltrazione di 4 L, si può stimare una rimozione di calcio per via convettiva di circa 5 mmol (200 mg) per seduta dialitica.

Il modo più corretto per valutare il bilancio dialitico di calcio è quello che prevede la misurazione del calcio totale nel dialisato effluente secondo la formula:

$$\text{Bilancio di calcio (mmol)} = [\text{volume dialisato effluente (L)} \times \text{Ca dialisato effluente (mmol)}] - [(\text{volume dialisato effluente (L)} - \text{volume ultrafiltrato (L)}) \times \text{Ca bagno dialisi (mmol)}].$$

Il volume del dialisato effluente può essere misurato direttamente raccogliendo l'intero volume in una tanica calibrata, oppure, può essere stimato dal flusso bagno dell'apparecchiatura dialitica. In questo caso il calcio totale verrà misurato su una quota del volume effluente raccolto, con un'apposita apparecchiatura, in modo continuo e proporzionale (ad es. con rapporto 1:1000) dalla linea del dialisato in uscita dal dializzatore (12).

Vi sono pochi studi che hanno misurato il bilancio di calcio in emodialisi. Ciò è in gran parte dovuto alle difficoltà tecniche nell'eseguire una misurazione accurata del bilancio dovute essenzialmente alla necessità di raccogliere l'intero effluente (o una quota proporzionale dello stesso). I fattori più importanti nel determinare il bilancio di calcio in emodialisi sono la concentrazione di calcio nel dialisato, il gradiente di concentrazione del calcio ionizzato tra dialisato e plasma e l'ultrafiltrazione (13, 14). Nella Tabella I sono riassunti i dati di bilancio calcico e di variazione intradialitica della calcemia degli studi più significativi, suddivisi in relazione alla concentrazione di calcio usata nel dialisato.

I vari studi concordano sul fatto che, con la concentrazione di 1.75 mmol/L, vi sia un bilancio dialitico di calcio positivo (guadagno di calcio da parte del paziente) (15-18). Il guadagno medio in un trattamento di 3-4 ore varia da 2 mmol (80 mg) a 21.9 mmol (876 mg) a seconda degli studi. Il guadagno di calcio è minore nel nostro studio (15), in cui i pazienti avevano maggiori livelli di calcemia predialitica e ultrafiltrazione rispetto agli altri studi. In tutti e quattro gli studi citati nella Tabella I, la calcemia aumenta significativamente durante il trattamento e, a fine trattamento,

**TABELLA I** - VARIAZIONI DELLA CALCEMIA (PCA, INIZIO E FINE TRATTAMENTO) E BILANCI DI CALCIO IN RELAZIONE ALLA CONCENTRAZIONE DI CALCIO NEL DIALISATO (CaD) IN BICARBATO EMODIALISI

Autore	Ore	N.	CaD teorico	CaD mmol/L	HCO <sub>3</sub> -D mmol/L	UF L	pCa-inizio mmol/L	pCa-fine mmol/L	Bilancio mmol
Malberti 1991 (15)	4	20	1.75	1.75±0.06	31	2.9±0.9	T 2.45±0.13 UF 1.51±0.12	2.90±0.17° 1.69±0.16°	2.0±4.1
Hou 1991 (16)	4	7	1.75	NR	35	NR	T 2.25±0.10	2.58±0.08°	21.9±2.3
Fabrizi 1996 (17)	3	6	1.75	NR	36	2.6±0.8	1.21±0.09	1.45±0.05°	7.7±1.3
Al-Hejaili 2003 (18)	4*	13	1.75	NR	NR	0.5/ora	T 2.47±0.06	2.75±0.08°	14.6±4.9*
Malberti 1991 (15)	4	20	1.50	1.51±0.06	31	2.7±0.9	T 2.39±0.16 UF 1.52±0.07	2.55±0.17° 1.48±0.07	-2.8±2.0
Malberti 2003 (19)	4	11	1.50	1.53±0.07	31	2.4±0.9	1.27±0.05	1.36±0.06°	-5.1±3.1
Al-Hejaili 2003 (18)	4*	13	1.50	NR	NR	0.5/ora	T 2.54±0.13	2.61±0.08°	-2.0±1.6*
Hou 1991 (16)	4	7	1.25	NR	35	NR	T 2.27±0.10	2.30±0.07	5.4±3.4
Fabrizi 1996 (17)	3	6	1.25	NR	36	2.6±0.4	1.20±0.05	1.19±0.05	-0.14±0.9
Malberti 2003 (19)	4	11	1.25	1.24±0.09	31	2.1±1.0	1.33±0.08	1.20±0.08°	-8.1±3.9
Al-Hejaili 2003 (18)	4*	13	1.25	NR	NR	0.5/ora	T 2.54±0.12	2.46±0.08°	-8.2±2.7*
Sigrist 2006 (20)	4	52	1.25	1.24-1.36	NR	NR	1.14±0.18	1.10±0.10	-4.7±5.8

Ore = durata seduta dialitica, N. = numero di trattamenti valutati, HCO<sub>3</sub>-D = concentrazione di bicarbonato nel dialisato, UF = ultrafiltrazione, NR = dato non riportato, pCa = calcemia ionizzata se non altrimenti espressa (T = totale, UF = ultrafiltrabile), \* = estrapolato su 4 ore dal dato di mass transfer medio orario, ° = p<0.01 vs inizio.

Per convertire Ca da mmol/L a mg/dL, moltiplicare per 4.

è in media superiore ai livelli normali (calcemia totale >2.50 mmol/L, ionizzata >1.30 mmol/L).

Vi sono pochi studi che hanno studiato il bilancio calcico usando la concentrazione di 1.50 mmol/L. In tutti e tre gli studi citati nella Tabella I, il bilancio dialitico è modestamente negativo (in media da 2 a 5.1 mmol, 80-204 mg) (15, 18, 19) e la calcemia a fine seduta aumenta lievemente ma significativamente, raggiungendo livelli ai limiti superiori della norma. Il bilancio modestamente negativo si spiega con una perdita convettiva superiore al guadagno per via diffusiva.

Un po' più controversi sono i dati di bilancio con soluzioni contenenti 1.25 mmol/L di calcio. Solo uno studio (16) documenta un bilancio calcico positivo, ma lo studio non riporta né l'ultrafiltrazione né la reale concentrazione di calcio del dialisato. È stato, infatti, documentato che vi possono essere ampie fluttuazioni della concentrazione di calcio nel bagno di dialisi, a parità di concentrazione teorica, tra un trattamento e l'altro (20). Gli altri quattro studi citati nella Tabella I documentano un bilancio calcico da modestamente negativo (17) a marcatamente negativo (18-20). Il bilancio calcico lievemente negativo riscontrato da Fabrizi et al. (17) si potrebbe spiegare con il diverso metodo usato per la determinazione del bilancio (misurazione del calcio ionizzato invece che del

calcio totale nel dialisato). L'entità della rimozione di calcio in alcuni pazienti può essere anche di 12-13 mmol (480-520 mg) per trattamento (18-20). Nello studio di Sigrist et al. (20) ben 46 pazienti su 52 avevano un bilancio negativo. Il bilancio è maggiormente negativo se la calcemia predialitica è più elevata (18, 19) e se il trattamento viene prolungato oltre le classiche 4 ore (18). La calcemia durante il trattamento emodialitico con bagni di calcio di 1.25 mmol/L tende in genere a mantenersi nel range di normalità (16-19) o ai limiti inferiori della norma (20). Occorre ricordare che la riduzione della calcemia durante il trattamento è uno stimolo alla secrezione di PTH e che questa evenienza è più frequente con dialisati a basso contenuto di calcio (18-19).

#### TEST DI VERIFICA

##### 1) I maggiori determinanti il bilancio di calcio durante la seduta dialitica sono:

- La concentrazione di calcio totale nel dialisato
- L'ultrafiltrazione (rimozione di acqua plasmatica durante la seduta)
- La calcemia ionizzata predialitica
- Tutte le precedenti

e. A + B.

**2) In emodialisi, la perdita di calcio con l'ultrafiltrazione, per ogni L di acqua plasmatica rimossa, è:**

- a. Insignificante
- b. 90-100 mg
- c. 50-60 mg
- d. 5-10 mg
- e. Dipende dalla concentrazione di calcio nel liquido di dialisi.

**3) Nei trattamenti emodialitici con concentrazione di calcio nel dialisato di 1.25 mmol/L, la calcemia ionizzata a fine trattamento è in media:**

- a. >1.30 mmol/L
- b. <1.00 mmol/L
- c. Ai limiti inferiori della norma (1.10-1.20 mmol/L)
- d. Non varia rispetto alla calcemia ionizzata pre-dialitica
- e. Circa 1.25 mmol/L.

## BILANCIO CALCICO IN EMODIAFILTRAZIONE

I dati disponibili in letteratura sul bilancio di calcio in emodiafiltrazione (HDF) sono ancora più scarsi e meno completi di quelli relativi all'emodialisi. Anche in HDF, come in emodialisi, la concentrazione di calcio nel dialisato e il gradiente di calcio ionizzato tra dialisato e plasma (pre-trattamento) sono i fattori più importanti nel determinare il bilancio (21, 22). Tuttavia, quando si usano soluzioni di infusione prive di calcio, anche l'entità dell'ultrafiltrazione diventa un fattore determinante (21). Attualmente la metodica di HDF più utilizzata è quella *on-line*, in cui dialisato e liquido di reinfusione hanno identica composizione elettrolitica. Pertanto, analizzeremo principalmente gli aspetti relativi a questa metodica.

Nella HDF in post-diluizione l'aumento della concentrazione proteica (carica elettrica negativa) lungo il versante ematico del dializzatore, conseguente all'elevata ultrafiltrazione, limita la perdita convettiva di calcio, che comunque è tale da superare il possibile guadagno diffusivo. Tuttavia, la rimozione di calcio che si ha nel dializzatore viene compensata dall'infusione diretta di calcio nel sangue che lascia il dializzatore. Il bilancio finale, a parità di concentrazione di calcio nel dialisato e gradiente di concentrazione, è simile a quello che si ha in emodialisi (19, 23, 24). In HDF in post-diluizione il bilancio calcico non varia significativamente aumentando l'ultrafiltrazione da 50 a 100 mL/min (22).

Nella HDF in pre-diluizione il guadagno diffusivo di calcio è minore rispetto alla post-diluizione, a causa dell'incremento della concentrazione di calcio ionizza-

to nel sangue che entra nel dializzatore conseguente all'infusione che avviene a monte del dializzatore. Inoltre, la perdita convettiva è maggiore per la diluizione delle proteine plasmatiche. Ne consegue, a parità di gradiente di calcio ionizzato, un minor guadagno di calcio rispetto all'emodialisi (25). Pertanto, quando un paziente in trattamento emodialitico, o in HDF in post-diluizione, viene trasferito ad un trattamento con HDF in pre-diluizione, per mantenere un bilancio calcico sovrapponibile, bisognerebbe aumentare la concentrazione di calcio nel dialisato di 0.25 mmol/L (25).

Nella Tabella II sono riassunti i bilanci, la variazione della calcemia durante il trattamento di HDF *on-line* in post-diluizione in relazione alla concentrazione di calcio nel dialisato. Con un calcio totale nel dialisato medio di 1.63 mmol/L (e calo ponderale medio di 3.5 kg) il bilancio calcico è modestamente negativo e vi è una lieve ipercalcemia a fine trattamento (calcemia ionizzata media 1.35 mmol/L) (22). Con un dialisato di 1.50 mmol/L il bilancio calcico è modestamente negativo e il paziente termina il trattamento con calcemia ai limiti superiori della norma (19, 22, 26). La calcemia rimane nel *range* normale e il bilancio diviene francamente negativo (in media 11 mmol) usando un dialisato contenente 1.25 mmol/L di calcio (19, 26). I dati di Argiles et al. del 1995 (26) concordano con i nostri dati di bilancio (15, 19) e smentiscono i dati di un precedente lavoro degli stessi Autori (23), in cui il bilancio, basato sulla misurazione del calcio ionizzato nel liquido di dialisi anziché sulla misurazione del calcio totale, risultava in pari.

## TEST DI VERIFICA

**4) In emodiafiltrazione *on-line* in prediluizione, per mantenere lo stesso bilancio calcico dell'emodiafiltrazione *on-line* in post-diluizione è necessario:**

- a. Aumentare la concentrazione di calcio totale nel liquido di dialisi di 0.25 mmol/L
- b. Mantenere la stessa concentrazione di calcio totale nel liquido di dialisi
- c. Aumentare la concentrazione di calcio totale nel liquido di dialisi di 0.25 mmol/L
- d. Ridurre il Qb del 20%
- e. Aumentare l'ultrafiltrazione del 50%.

**5) Nei trattamenti di emodiafiltrazione in post-diluizione con concentrazione di calcio nel dialisato di 1.50 mmol/L, la calcemia ionizzata a fine trattamento è in media:**

- a. 1.30-1.35 mmol/L
- b. <1.20 mmol/L
- c. Ai limiti inferiori della norma (1.10-1.20 mmol/L)

**TABELLA II** - VARIAZIONI DELLA CALCEMIA IONIZZATA E BILANCI DI CALCIO IN RELAZIONE ALLA CONCENTRAZIONE DI CALCIO NEL DIALISATO (CaD) IN EMODIAFILTRAZIONE ON-LINE IN POST-DILUIZIONE

Autore	Ore	N.	CaD teorico	CaD mmol/L	Perdita peso L/seduta	UF L/h	pH pre mmol/L	pH post mmol/L	Ca-pre mmol	Ca-post	Bilancio
Malberti 1991 (22)	4	7	1.75	1.63±0.06	3.7±0.7	2.5	7.37±0.04	7.44±0.03°	1.31±0.04	1.35±0.03°	-2.8±4.4
		7	1.75	1.63±0.02	3.6±0.7	5.0	7.37±0.04	7.46±0.06°	1.28±0.07	1.34±0.04°	-3.3±3.0
Malberti 1991 (22)	4	7	1.50	1.48±0.04	3.1±0.7	2.5	7.38±0.05	7.45±0.03°	1.33±0.06	1.28±0.03	-5.9±3.0
		7	1.50	1.50±0.04	2.9±0.5	5.0	7.38±0.03	7.46±0.02°	1.33±0.04	1.28±0.03	-5.7±3.0
Argiles (1995) (26)	3	7	1.50	1.55±0.02	NR	6.0	7.45±0.02	7.50±0.02°	1.24±0.05	1.38±0.02°§	0*
Malberti 2003 (19)	4	11	1.50	1.53±0.07	2.5±0.9	5.0	7.38±0.03	7.45±0.03°	1.33±0.05	1.30±0.03	-5.2±2.1
Argiles (1995) (26)	3	7	1.25	1.26±0.02	NR	6.0	7.42±0.02	7.55±0.03°	1.26±0.04	1.25±0.02§	-12*
Malberti 2003 (19)	4	11	1.25	1.24±0.08	2.9±1.5	5.0	7.38±0.05	7.46±0.04°	1.31±0.06	1.21±0.04°	-11.2±3.2

§ = calcemia ionizzata normalizzata a pH 7.4, \* = bilancio (media) estrapolato utilizzando i dati di calcio totale del dialisato e dell'effluente riportati nel lavoro originale, ° = p < 0.01 vs pre.

d. Sempre più elevata rispetto alla calcemia ionizzata pre-dialitica  
e. Circa 1.50 mmol/L.

**6) Nei trattamenti di emodiafiltrazione in post-diluzione con concentrazione di calcio nel dialisato di 1.75 mmol/L:**

- La calcemia ionizzata a fine trattamento è ai limiti superiori della norma (1.30-1.35 mmol/L)
- Il bilancio dialitico di calcio è positivo
- Si ha ipercalcemia franca a fine trattamento
- Il bilancio calcico è negativo se l'ultrafiltrazione è elevata (>5 L/ora)
- B + C.

### ASPETTI CRITICI NELLA DETERMINAZIONE DEL BILANCIO CALCICO

#### Misurazione del calcio nel dialisato e nell'effluente

Argiles A. (26) sottolinea come una corretta misurazione del calcio sia una delle criticità nella determinazione del bilancio calcico. L'Autore in tale studio spiega come la valutazione del bilancio calcico basata sulla misurazione del calcio ionizzato nel dialisato e nell'effluente possa dare risultati erronei (26). Infatti, il rapporto tra calcio ionizzato e calcio totale è inferiore nell'effluente rispetto al dialisato perché nell'effluente è più elevata percentualmente la quota di calcio complessato (cioè legato agli anioni). Ne deriva che, usando la misurazione del calcio ionizzato, si ha una sottostima della rimozione di calcio.

#### Importanza della concentrazione di calcio ionizzato nel dialisato

Numerosi studi hanno documentato che il gradiente di concentrazione di calcio tra dialisato e plasma è uno dei fattori determinanti il bilancio calcico (12-15, 20-22). Esistono tuttavia equivoci su come questo gradiente debba essere effettivamente determinato. È ben definito che la quota di calcio diffusibile dal sangue attraverso la membrana dialitica è quella non legata alle proteine (calcio ultrafiltrabile) e che la misurazione della calcemia ionizzata (data la difficoltà di misurazione della calcemia ultrafiltrabile nella pratica clinica) è il metodo più affidabile per determinarla (13, 14). Dato che nel dialisato non vi sono proteine, si potrebbe pensare che tutto il calcio presente nel dialisato sia diffusibile e che, quindi, vi sia corrispondenza tra calcio totale e calcio ionizzato nel bagno di dialisi. Questa assunzione ha portato taluni Autori a ritenere che, nei pazienti che hanno calcemia ionizzata normale, l'uso di un dialisato contenente 1.25 mmol/L di calcio, determini o un guadagno diffusivo di calcio o un *mass transfer* nullo (14). In realtà, a parità di calcio totale si possono avere bilanci dialitici significativamente differenti perché la quota ionizzata può variare significativamente, in funzione del pH e della concentrazione di bicarbonati (27). Un esempio eclatante di tale fenomeno si ha confrontando le concentrazioni di calcio totale e ionizzato dei dialisati impiegati in HDF e in biofiltrazione senza acetato (AFB). Anni fa avevamo documentato che, a parità di calcio totale (AFB 1.77±0.07 mmol/L, HDF 1.76±0.07 mmol/L), la concentrazione di calcio ionizzato era significativamente più elevata in AFB (1.67±0.07 mmol/L vs 1.46±0.06 mmol/L, p<0.001), per cui a parità di volume di infusione (usando soluzioni prive di calcio)

la rimozione di calcio era significativamente minore in AFB (27). In tale studio la quota ionizzata era in media il 94% del calcio totale in AFB (dialisato privo di bicarbonato e acetato, pH  $6.54 \pm 0.13$ ) rispetto al 83% in HDF (dialisato contenente 31 mmol/L di bicarbonato e 10 mmol/L di acetato, pH  $7.11 \pm 0.04$ ) (27). Altri Autori (22, 26) hanno riscontrato nelle soluzioni dialitiche contenenti bicarbonato, una quota ionizzata pari al 83-86% del calcio totale. Nella Figura 1 è riportata la retta di regressione tra concentrazione di calcio totale e calcio ionizzato ottenuta in dialisati contenenti 31 mmol/L di bicarbonato e 5 mmol/L di acetato (22). In tale studio, effettuato in pazienti trattati con HDF *online* e concentrazioni differenti di calcio nel dialisato, la concentrazione di calcio ionizzato del dialisato era il più importante predittore della calcemia ionizzata a fine trattamento (22).

## MODELLI CINETICI

Le difficoltà nel misurare in modo accurato il bilancio calcico ha favorito lo studio di modelli cinetici predittivi non solo del bilancio dialitico di calcio, ma anche del bilancio complessivo in relazione all'apporto orale (14, 28). Gotch (14) ha proposto dei nomogrammi dai quali, conoscendo l'apporto orale di calcio (dieta + supplementi farmacologici), la dialisi del calcio e l'ultrafiltrazione dialitica, è possibile stimare la concentrazione di calcio del dialisato necessaria a mantenere neutro il bilancio globale di calcio. Il modello sembra avere una buona capacità predittiva, però è stato testato utilizzando solo dati di alcuni studi storici di piccole dimensioni (meno di 20 casi) e dovrebbe essere validato su casistiche più ampie. In base a tale modello, il *pool* di calcio "diffusibile" o "miscibile", con cui si equilibrerebbe rapidamente il calcio che attraversa la membrana dialitica, avrebbe un volume di distribuzione superiore al volume extracellulare. Questo ampio *pool* diffusibile potrebbe spiegare elevati *mass transfer* attraverso il dializzatore pur in presenza di livelli plasmatici di calcio relativamente costanti durante il trattamento (28). In base al modello di Gotch et al. (14, 28) si ha un significativo passaggio di calcio nel *pool* miscibile in senso positivo (guadagno di calcio da parte del paziente) se il gradiente di calcio tra dialisato e plasma è  $>0$  e in senso negativo (rimozione) se il gradiente è  $<0$ . L'Autore (14) propone anche un nomogramma da cui è possibile ricavare la concentrazione di calcio nel dialisato che consente di mantenere un bilancio calcico complessivo neutro. In base a tale modello, in un paziente che ha un apporto orale di calcio di 1-1.5 g/die (dato ad esempio dall'apporto dietetico + basse dosi di chelanti contenenti calcio) e un as-

sorbimento intestinale netto di calcio del 20% (che si ha se in trattamento con basse dosi di analoghi della vitamina D), il bilancio calcico neutro si ha usando un dialisato contenente 1.0-1.125 mmol/L di calcio, concentrazione ben inferiore a quella abitualmente usata o a quella suggerita dalle K/DOQI (29).

Limiti del modello sono le assunzioni a monte e, in particolare, le estrapolazioni sull'assorbimento intestinale di calcio. Ai fini del bilancio calcico va determinato l'assorbimento intestinale netto, che è il risultato della differenza tra la quota di calcio assorbita e quella secreta dall'intestino. Le curve di assorbimento intestinale sono ricavate usando i dati medi riportati in studi che hanno determinato correttamente l'assorbimento intestinale netto, misurando l'introito dietetico e l'escrezione fecale (30, 31). Tuttavia, questi studi, pur metodologicamente rigorosi, sono stati fatti su piccole casistiche (meno di 10 pazienti), in cui la variabilità dell'assorbimento intestinale era elevata. Ad esempio, nelle stesse condizioni sperimentali (10 soggetti sani che assumevano 1 g di calcio elementare durante un pasto contenenti 200 mg di calcio) l'assorbimento intestinale netto di calcio variava dal 6 al 28% (media 21%) (30). Nei 6 pazienti uremici, nelle stesse condizioni sperimentali, l'assorbimento intestinale netto di calcio variava dal 15 al 44% (media 30%) (31).

Un altro limite è l'errata interpretazione della concentrazione di calcio nel dialisato, che deriva dal considerare la concentrazioni di calcio totale nel liquido di dialisi equivalente a quella ionizzata (14). Il nomogramma proposto da Gotch (14), che permette di ricavare il bilancio dialitico di calcio dal gradiente di calcio tra dialisato e plasma, si basa su un'equazione di regressione ottenuta dai dati di Sigrist e McIntyre (13, 20). In base a tale equazione il *transfer* di calcio è nullo quando il gradiente di calcio ionizzato tra dialisato e plasma è pari a zero (14, 20). Sigrist e McIntyre (13, 20) avevano inoltre evidenziato che il bilancio dialitico di calcio era generalmente negativo (in 46 pazienti su 52) usando un dialisato contenente 1.25 mmol/L di calcio totale in pazienti con calcemia ionizzata media predialitica di 1.14 mmol/L e gradiente medio di calcio ionizzato di circa  $-0.10$  mmol/L. In questo caso, calcolando il gradiente diffusivo con il dato di calcio totale del dialisato anziché quello ionizzato, si avrebbe un gradiente di medio di circa  $+0.10$  mmol/L. Ad un tale gradiente positivo, applicando il nomogramma di Gotch, dovrebbero corrispondere bilanci positivi. Pertanto, il nomogramma proposto da Gotch (14) andrebbe modificato tenendo conto della differenza di concentrazione che esiste nel dialisato tra il valore del calcio totale e quello del calcio ionizzato. Nella Figura 2 proponiamo una versione modificata del nomogramma di Gotch (14), in cui il gradiente di



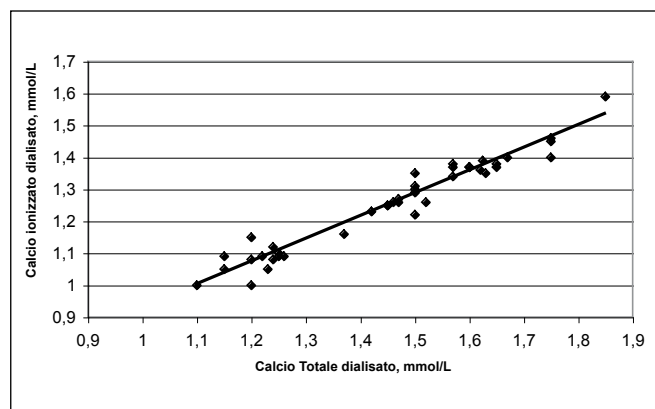


Fig. 1 - Relazione tra concentrazione di calcio totale e ionizzato in dialisati contenenti 31 mmol/L di bicarbonato e 5 mmol/L di acetato, con pH di  $7.03 \pm 0.07$ ; ( $y = 0.7x + 0.23$ ,  $r^2 = 0.93$ ,  $n = 42$ ). Dati ricavati dallo studio di Malberti et al. (22).

calcio riportato in ascissa è dato dalla differenza tra calcio totale (anziché ionizzato) del dialisato e calcemia ionizzata. La concentrazione di calcio totale nel dialisato è stata ottenuta dal dato di calcio ionizzato applicando l'equazione riportata nella Figura 1. Il nomogramma si basa sull'assunto di una dialisanza del calcio di 200 mL/min, vale per trattamenti emodialitici della durata di 3-4 ore e per concentrazioni di calcio totale nel dialisato di 1.25-1.50 mmol/L.

### CONCLUSIONI E RISVOLTI CLINICI

La revisione dei dati della letteratura indica che in emodialisi e HDF on-line in post-diluzione il bilancio dialitico di calcio è negativo (rimozione circa di 5-12 mmol, 200-480 mg) usando la concentrazione di 1.25 mmol/L di calcio, mentre è positivo (guadagno di 2-20 mmol, 80-800 mg) con concentrazioni di 1.75 mmol/L. La calcemia ionizzata predialitica influenza significativamente il bilancio, per cui il bilancio può essere meno negativo, a parità di contenuto di calcio nel bagno, se la calcemia ionizzata è ai limiti inferiori della norma, come può frequentemente avvenire se si osservano le raccomandazioni K/DOQI sui target di calcemia (29). L'ultrafiltrazione è l'altro fattore determinante la rimozione di calcio, per cui per ogni kg di peso rimosso con la dialisi si può calcolare una perdita di circa 50 mg (1.25 mmol) di calcio (Fig. 2).

La scelta della concentrazione di calcio nel dialisato dovrebbe essere individualizzata, tenendo conto della terapia (in particolare, dose e tipo di metabolita della vitamina D prescritto), dell'apporto di calcio orale (dieta + chelanti del fosforo contenenti calcio) e del quadro clinico del paziente (presenza di iperparatiroidismo secondario, basso turnover osseo, ecc.). L'obiettivo dovrebbe

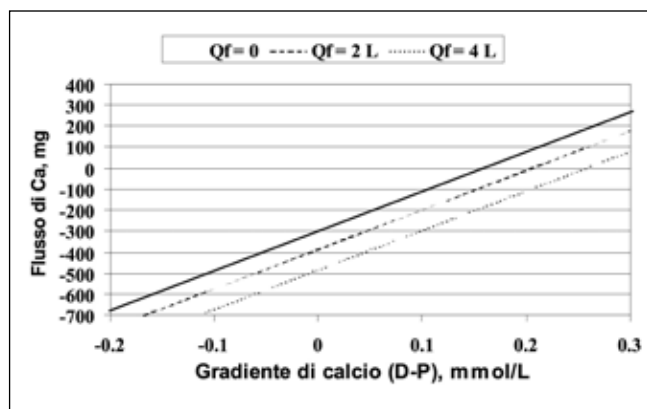


Fig. 2 - Flusso di calcio durante l'emodialisi in relazione al gradiente di calcio tra Dialisato (D) e Plasma (P) e all'Ultrafiltrazione (Qf). Il gradiente (D-P) si ottiene sottraendo al calcio totale del dialisato la calcemia ionizzata predialitica. Per l'interpretazione del nomogramma, (modificato da Gotch) (14), vedere il testo.

essere il mantenimento di un bilancio di calcio neutro, evitando sia un'eccessiva rimozione sia un sovraccarico. Con un apporto giornaliero di calcio orale (dieta + supplementi) di 1-1.5 g, stimando un assorbimento intestinale netto del 15-20% (quale si può avere se il paziente assume dosi fisiologiche di metaboliti della vitamina D), si calcola che è necessario avere bilanci dialitici di calcio negativi di 200-500 mg (5-12 mmol) per seduta per mantenere il bilancio neutro (14, 19). Una rimozione di tale entità si ottiene usando concentrati contenenti 1.25 mmol/L di calcio. Andrebbero evitati trattamenti emodialitici con concentrazioni (1.75 mmol/L) che determinano bilanci francamente positivi. La concentrazione di 1.50 mmol/L può essere ottimale per pazienti che non assumono metaboliti della vitamina D, che hanno uno scarso apporto orale di calcio (<1 g/die) o che richiedono grosse sottrazioni ponderali durante il trattamento. L'uso di concentrati contenenti 1.25 mmol/L è, invece, raccomandabile nei pazienti in trattamento con analoghi della vitamina D e/o che hanno un apporto orale di calcio di 1-2 g/die. Va, tuttavia, verificata la compliance terapeutica da parte del paziente per evitare bilanci negativi nel tempo. La concentrazione di 1.25 mmol/L può essere utile anche nei pazienti con PTH soppresso o tendenti all'ipercalcemia. È stato documentato che il trattamento con dialisati a basso contenuto di calcio, in pazienti con PTH soppresso e indici biochimici di basso turnover osseo, determina la riduzione della calcemia, l'aumento del PTH a livelli più adeguati e il miglioramento degli indici di basso turnover osseo (32-34).

La scelta della corretta concentrazione di calcio nel bagno di dialisi sta diventando ancora più complicata in questi ultimi anni anche per il crearsi di un nuovo contesto clinico in cui è comune l'utilizzo del cinacalcet e dei chelanti del fosforo non contenenti calcio, associato alla tendenza a mantenere, o accettare, livelli di calcemia

bassi o ai limiti inferiori della norma (29). In tale contesto, anche bagni considerati a basso contenuto di calcio (1.25 mmol/L) e che, abitualmente non determinano un guadagno diffusivo di calcio, possono indurre un sovraccarico dialitico di calcio. È quindi auspicabile lo sviluppo di modelli cinetici, validati da un congruo numero di studi di bilancio, che siano in grado di predire con buona approssimazione la concentrazione di calcio nel dialisato utile ad ottimizzare l'omeostasi calcica del paziente.

### TEST DI VERIFICA

#### 7) L'assorbimento intestinale netto di calcio nei pazienti in trattamento emodialitico:

- È influenzato dall'uso di metaboliti attivi della vitamina D
- È inferiore al 20% dell'apporto orale
- È molto variabile da un soggetto all'altro e può essere > del 20% dell'apporto orale anche in assenza di terapia con vitamina D
- A + C
- Si riduce percentualmente in caso di apporto orale di calcio elevato.

#### 8) Il bilancio dialitico di calcio dovrebbe essere:

- Mai negativo
- Negativo se il paziente assume metaboliti attivi della vitamina D e chelanti contenenti calcio
- Neutro
- Positivo se il paziente non è in terapia con metaboliti attivi della vitamina D, chelanti contenenti calcio ed ha un ridotto apporto dietetico di calcio
- B + D.

#### 9) In emodialisi i dialisati contenenti 1.25 mmol/L di calcio:

- Vanno evitati perché danno bilanci dialitici negativi
- Sono consigliabili nei pazienti trattati con metaboliti attivi della vitamina D e chelanti contenenti calcio
- Sono consigliabili nei pazienti tendenti all'ipercalcemia e con PTH soppresso
- B + C
- Sono da utilizzare nella maggior parte dei pazienti in accordo con le K/DOQI del 2003.

tiroidismo secondario e la perdita di massa ossea. Quando la funzione renale è nulla o trascurabile, il bilancio calcico è principalmente determinato dall'assorbimento intestinale e dall'apporto (o rimozione) con la dialisi. In questa rassegna vengono esaminati i principali fattori determinanti il bilancio calcico in emodialisi (HD) ed emodiafiltrazione (HDF), alla luce degli studi più significativi presenti nella letteratura. Il bilancio di calcio in HD è influenzato principalmente dal gradiente di concentrazione del calcio ionizzato tra dialisato e plasma, dall'ultrafiltrazione e dalla durata del trattamento. In HDF dipende anche dalla modalità di infusione. A parità di gradiente diffusivo, in HDF in post-diluizione il bilancio calcico è sovrapponibile a quello della HD. In HDF in pre-diluizione la concentrazione di calcio nel dialisato deve essere aumentata di circa 0.25 mmol/L per ottenere bilanci simili all'HDF in post-diluizione. Per una data concentrazione di calcio totale nel dialisato, la quota ionizzata varia in relazione al pH e alla concentrazione di bicarbonato della soluzione. Ne consegue che la frazione ionizzata è più elevata (94% del totale) nelle soluzioni per biofiltrazione senza acetato (AFB), dove il dialisato è privo di bicarbonato e acetato rispetto a quelle contenenti bicarbonato, dove la frazione ionizzata è all'incirca il 84% del totale. Ne consegue che a parità di calcio totale nel bagno dialisi, bilanci sono più positivi in AFB rispetto all'HDF in post-diluizione. Gli studi clinici e i modelli cinetici hanno dimostrato che il mass transfer di calcio durante la seduta emodialitica, è neutro quando il gradiente diffusivo di calcio ionizzato e l'ultrafiltrazione sono zero. Ne consegue che con una concentrazione di calcio nel dialisato di 1.25 mmol/L (corrispondente ad una concentrazione di calcio ionizzato di  $1.25 \times 0.8 = 1.05$ ) si dovrebbe avere una calcemia ionizzata predialitica di 1.05 mmol/L e assenza di ultrafiltrazione per avere un bilancio dialitico in pari. Nei pazienti con calcemia ionizzata normale e ultrafiltrazioni di 2-3 L, sono state documentate rimozioni di calcio di 5-12 mmol (200-480 mg) durante una singola seduta emodialitica con dialisati contenenti 1.25 mmol/L di calcio. Tale rimozione può controbilanciare il guadagno di calcio dovuto all'assorbimento intestinale (circa 4-5 mmol/die, pari a 160-200 mg/die, in pazienti con introito giornaliero di calcio di 1-1.5 g e assenza di deficit di vitamina D) ed assicurare un bilancio calcico complessivo all'incirca in pari. La scelta della concentrazione di calcio nel dialisato dovrebbe essere individualizzata, tenendo conto della terapia con analoghi della vitamina D, dell'apporto orale di calcio (dieta + chelanti del fosforo contenenti calcio) e del quadro clinico del paziente. È auspicabile lo sviluppo di modelli cinetici, validati da un congruo numero di studi di bilancio, che siano in grado di predire con buona approssimazione la concentrazione di calcio nel dialisato utile ad ottimizzare l'omeostasi calcica del paziente.

### RIASSUNTO

Nei pazienti in dialisi il sovraccarico di calcio si associa al rischio di sviluppo e progressione delle calcificazioni vascolari e ad aumento della morbilità e mortalità. Al contrario, la deplezione di calcio favorisce lo sviluppo di iperpara-

### DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.



## BIBLIOGRAFIA

1. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31-8. Epub 2006 Nov 8.
2. 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. Epub 2008 Jan 23.
3. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, et al. Vitamin D levels and patients outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75: 88-95. Epub 2008 Oct 8.
4. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208-18.
5. Kalanther-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability in time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 771-80. Epub 2006 Jul 5.
6. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga LC, et al. Third-generation parathyroid hormone assays and all-cause mortality in incident dialysis patients: the CHOICE study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1650-8. Epub 2007 Dec 8.
7. Danese MD, Belozeroff V, Smirnakis K, Rothman KJ. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1423-9. Epub 2008 Jul 2.
8. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014-21.
9. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-83.
10. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-2.
11. Moore EW. Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion-exchange electrodes. *J Clin Invest* 1970; 49: 318-34.
12. Argilés A, Ficheux A, Thomas M, et al. Precise quantification of dialysis using continuous sampling of spent dialysate and total dialysate volume measurement. *Kidney Int* 1997; 52: 530-7.
13. McIntyre CW. Calcium balance during hemodialysis. *Semin Dial* 2008; 21: 38-42.
14. Gotch F. What are the potential solutions for the problems with current methods for quantifying hemodialysis? calcium. *Semin Dial* 2008; 21: 411-4.
15. 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: 75-81.
16. 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.
17. 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: 530-5.
18. Al-Hejaili F, Kortas C, Leitch, et al. Nocturnal but not short hours quotidian hemodialysis requires an elevated dialysate calcium concentration. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2322-8.
19. Malberti F, Ravani P. The choice of the dialysate calcium concentration in the management of patients on hemodialysis and hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 7): vii37-40; discussion vii57.
20. Sigrist M, McIntyre CW. Calcium exposure and removal in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2006; 16: 41-6.
21. Malberti F, Surian M. Ionised calcium changes and parathyroid hormone secretion in haemodiafiltration in relation to substitution fluid calcium content. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6 (Suppl. 2): 104-7.
22. Malberti F, Corradi B, Tetta C, Imbasciati E. Calcium balance and serum ionized calcium fluctuations in on-line haemodiafiltration in relation to ultrafiltration rate and dialysate calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1759-64.
23. 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: 630-40.
24. De Cristofaro V, Pedrini LA, Comelli M. Effect of replacing large volumes on calcium mass balance in mixed on-line hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 1): 154.
25. Pedrini LA, De Cristofaro V, Pagliari B, Ruggiero P. Dialysate/infusate composition and infusion mode in on-line hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2002; (137): 344-9. In: Ronco C, La Greca G (ed): *Hemodialysis technology*. Karger, Basel, 344-9.
26. Argilés A, Mion CM. Calcium balance and intact PTH variations during haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2083-9.
27. Surian M, Malberti F, Farina M, Poggi M. Influenza del pH del dialisato sul bilancio di calcio in emodiafiltrazione tradizionale e in emodiafiltrazione con liquido di dialisi senza acetato (acetate-free biofiltration). *G Ital Nefrol* 1991; 5: 309-15.
28. Gotch F, Katanko P, Handelman G, Levin N. A kinetic model of calcium mass balance during dialysis therapy. *Blood Purif* 2007; 25: 139-49. Epub 2006 Dec 14.
29. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines: Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (4 Suppl. 3): S1-201.
30. Sheikh MS, Maguire JA, Emmett M, et al. Reduction of dietary phosphorus absorption by phosphorus binders. *J Clin Invest* 1989; 83: 66-72.
31. Mai ML, Emmett M, Sheikh MS, et al. Calcium acetate, an effective phosphorus binder in patients with renal failure. *Kidney Int* 1989; 36: 690-5.
32. Fiedler R, Deuber HJ, Langer T, Osten B, Mohan S, Jehle PM. Effects of reduced dialysate calcium on calcium-phosphorus product and bone metabolism in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2004; 96: c3-9.
33. Hamano T, Oseto S, Fujii N, et al. Impact of lowering dialysate calcium concentration on serum bone turnover markers in hemodialysis patients. *Bone* 2005; 36: 909-16. Epub 2005 Mar 24.
34. Fujimori A, Yorifuji M, Sukai M, et al. Low-calcium dialysate improves mineral metabolism in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2007; 67: 20-4.