

Il calcio nei trattamenti depurativi extracorporei

P. Messa, G. Mioni

*Nefrologia e Dialisi
Ospedale Civile di Udine*

Il calcio è il minerale presente in maggior quantità nel nostro organismo. Il contenuto totale corporeo di tale catione si aggira intorno a 25.000 mmol (1 kg), di cui la quasi totalità è contenuta nel tessuto scheletrico. La restante parte è presente nei liquidi extracellulari in concentrazione pari a circa 2.5 mmol/L, mentre nell'interno delle cellule la concentrazione raggiunge livelli 10^6 volte inferiori. Nonostante che queste due ultime frazioni (quella extra ed intracellulare) siano di fatto quantitativamente irrilevanti rispetto al contenuto totale calcico, le loro concentrazioni sono sotto lo stretto controllo di complessi sistemi biochimici e, a loro volta, sono in grado di modificare numerosissime attività biologiche cellulari, con effetti su vari sistemi omeostatici (1-3).

Nel corso di numerose patologie renali, che conducano o meno all'insufficienza renale, è di estrema frequenza il riscontro di alterazioni del metabolismo del calcio, il cui inizio ha origine nelle primissime fasi di tali stati morbosi da un

lato per il venir meno della capacità emuntoria renale, dall'altro per le alterazioni endocrine che, direttamente o in via mediata, accompagnano l'evolvere di tali patologie. L'entità ed il tipo di tali alterazioni sono spesso del tutto differenti, a seconda del tipo di patologia nefrologica, dimostrando inoltre una profonda variabilità interindividuale. Da questo consegue che le alterazioni del metabolismo calcico e degli ormoni ad esso connessi, si presentino, nella fase uremica delle patologie renali, con caratteristiche e grado estremamente differenziati nei singoli pazienti, richiedendo un approccio terapeutico adeguatamente mirato.

Prima di affrontare il tema specifico in oggetto, è conveniente, per quanto sin qui detto, ricordare brevemente quelli che sono considerati i modelli interpretativi più attendibili, allo stato attuale delle conoscenze, relativi alla patogenesi delle alterazioni del metabolismo del calcio e degli ormoni calciotropi nel corso delle varie patologie renali in evoluzione verso l'insufficienza renale cronica.

Patogenesi delle alterazioni del metabolismo calcico in corso di IRC

Il primo fattore implicato nella genesi delle alterazioni del metabolismo calcico è stato la ritenzione dei fosfati, conseguente al venir meno della funzione renale (4, 5). L'aumento del fosfato nei liquidi biologici porterebbe, secondo tali ipotesi, ad una consensuale riduzione dei valori calcemici ("trade-off hypothesis"), che stimolerebbe, a sua volta, l'increzione paratiroidea. Successivi studi sull'argomento hanno allargato il potenziale effetto della ritenzione di fosforo sul sistema calcio/ormoni calciotropi, mettendo in evidenza un effetto inibitore di tale elemento sulla sintesi del metabolita più attivo della vitamina D (1,25(OH)₂D₃) (6) ed un possibile meccanismo diretto di stimolo sulle ghiandole paratiroidee, indipendente dalle variazioni calcemiche e dai livelli di vitamina D (7). Inoltre, nelle patologie renali a spiccata impronta proteinurica, la ritenzione fosforica sarebbe già presente a valori di filtrato glomerulare ancora normale, determi-

nando importanti alterazioni del metabolismo calcico, già in una fase precoce di malattia (8).

Sebbene comunque tale meccanismo giochi un indubitabile ruolo patogenetico nelle fasi avanzate dell'insufficienza renale, numerose evidenze sperimentali ed osservazioni clinico-fisiopatologiche hanno messo in dubbio che tale modello sia sempre valido anche nelle fasi iniziali di malattia (9), quando, in presenza già di chiari segni di iperattivazione paratiroidea, i valori fosforemici sono spesso ancora nella norma o addirittura più bassi (10).

L'opinione attualmente più accreditata è che, nelle prime fasi dell'insufficienza renale, sia piuttosto la riduzione della biodisponibilità di 1,25(OH)₂D₃ (secondaria alla riduzione della massa nefronica, ad una modificazione della composizione biochimica intracellulare o ad altri fattori biumorali che alterano il metabolismo periferico della vitamina D) il momento iniziale della serie di eventi che conducono alle alterazioni del metabolismo calcico ed al conseguente incremento del paratormone (10-12).

È comunque da precisare che in numerosi studi effettuati in pazienti nelle prime fasi di insufficienza renale, pur in presenza di segni di iperattività paratiroidea, non si è stati in grado di evidenziare né ridotti valori di calcitriolo né una riduzione della sua attività periferica, valutata come assorbimento intestinale del calcio (13-16). Inoltre sono necessarie dosi sopra fisiologiche di calcitriolo per far regredire a livelli normali la secrezione paratiroidea, in corso di insufficienza renale, anche iniziale (17).

Altri fattori, in fasi diverse dell'insufficienza renale, sono pure in grado di influenzare il metabolismo calcico, sia con un meccani-

smo diretto che mediato da modificazioni della sensibilità dei recettori degli organi bersaglio agli ormoni calciotropi. Fra questi ricordiamo il contenuto sodico dietetico (18), l'alluminio, contenuto nei chelanti del fosforo e nell'acqua di rete (19), il ferro (20), sostanze ritenute in corso di uremia o prodotte in quantità più elevata in corso di trattamento depurativo, con effetti di inibizione o di stimolazione sui processi osteo formativi e calcio regolatori (21, 22).

In ogni caso, quali che siano gli eventi iniziali o che si sovrappongano nel corso della storia naturale dell'insufficienza renale, coinvolti nelle alterazioni metaboliche del calcio e dei suoi ormoni regolatori, appare evidente che, alla base patogenetica di tali alterazioni, vi è una sregolazione del fine meccanismo di controllo che lega la secrezione paratiroidea alle variazioni calcemiche (17, 23).

La nostra breve trattazione dei problemi del metabolismo calcico in corso di uremia, in fase di trattamento depurativo extracorporeo, verrà svolta tenendo come fulcro del problema la stretta relazione omeostatica che unisce la secrezione paratiroidea alle variazioni calcemiche.

Controllo del sistema Ca/PTH nel trattamento dialitico extracorporeo

In corso di trattamento dialitico extracorporeo il controllo del calcio, considerato sia come livelli ematici che come bilancio di massa, e dell'attività secretiva delle paratiroidi, investe tre ordini di problemi: **a)** la concentrazione di calcio nel liquido di dialisi e nelle infusioni di rimpiazzo, per i trattamenti ad alta convezione; **b)** l'uso di sali di calcio come chelanti intestinali dei fosfati; **c)** l'uso della vitamina D,

per via orale o venosa, per il controllo dell'iperparatiroidismo secondario.

Per maggiore ordine e comprensibilità tratteremo separatamente questi tre punti.

A) Il contenuto di Ca dei liquidi di dialisi e delle soluzioni di rimpiazzo

Il problema della compatibilità chimica fra il calcio ed il sistema tampone fisiologico (bicarbonato) nel liquido di dialisi fu uno dei primi problemi che si presentarono ai medici pionieri del trattamento dialitico extracorporeo. Tale aspetto, che per anni ha condizionato la metodologia dialitica e che è ora ormai tecnicamente superato, è trattato diffusamente in un'altra sezione di questo testo.

Rimane tuttavia ancora poco definito quale sia il contenuto calcico ideale del liquido di dialisi. Tale problema è stato reso ancor più attuale dall'introduzione di nuove tecnologie depurative, che prevedono alti volumi convettivi e quindi elevate quantità di soluzioni infusionali di rimpiazzo, e dal recente diffondersi dell'uso dei sali di calcio come chelanti del fosforo e della vitamina D ad alti dosaggi, per il controllo dell'iperparatiroidismo secondario.

In linea teorica, i fattori in grado di influenzare il bilancio calcico intradialitico sono quattro:

1) Il gradiente di concentrazione del Ca fra liquido di dialisi e comparto ematico. Tale gradiente può essere a sua volta influenzato, oltre che, come è ovvio, dalle concentrazioni del calcio nei due compartimenti, dai valori del pH e del fosfato, fattori in grado di modificare la quota di calcio realmente disponibile per il processo diffusivo (24, 25).

2) L'entità dell'ultrafiltrazione, che può determinare bilanci di massa

negativi ed interferire direttamente con il processo diffusivo.

3) Il contenuto in calcio delle infusioni di rimpiazzo nei trattamenti ad elevati volumi convettivi che può determinare un'ulteriore dilatazione del problema del bilancio di massa del calcio.

4) Il tempo di trattamento, come per tutti i processi diffusivi, è in grado di influenzare direttamente la dialisance del calcio e quindi il suo bilancio intradialitico.

Analizzeremo, sulla scorta anche dei dati presenti in letteratura, il peso reale che i fattori sopra elencati hanno nei più diffusi schemi di trattamento dialitico extracorporeo.

Tratteremo pertanto in modo separato il bilancio calcico nel trattamento dialitico tradizionale ed in quelli, di più recente introduzione, ad elevati volumi convettivi.

Bilancio del calcio nel trattamento dialitico extracorporeo tradizionale

In corso di emodialisi tradizionale, il bilancio calcico intradialitico è sostanzialmente influenzato dalla concentrazione di calcio del liquido di dialisi. Nella Figura 1 viene illustrata l'entità del bilancio settimanale di calcio, a varie concentrazioni nel liquido di dialisi, tenendo come valori costanti la perdita fecale (circa 22 mmol per settimana), un calo ponderale di circa 3 kg per seduta dialitica ed una durata per singolo trattamento di 4 h.

Come risulta evidente, un bilancio calcico globale positivo si raggiunge per concentrazioni di calcio nel liquido di dialisi uguali o maggiori di 1.75 mmol/L.

Pur essendo i parametri sopra considerati i più vicini ad una condizione standard dialitica, resta comunque il fatto che i valori effettivi possono discostarsi da quelli illustrati

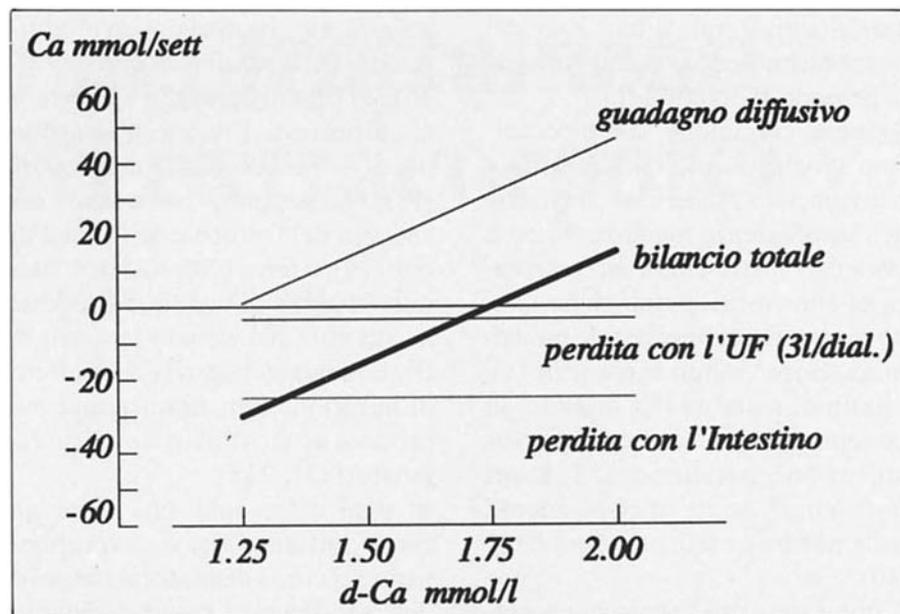


Fig. 1 - Bilancio settimanale del calcio durante trattamento emodialitico tradizionale. Il bilancio del calcio si modifica in funzione del processo diffusivo, a sua volta strettamente dipendente dalla concentrazione del calcio nel bagno di dialisi.

nella figura qualora il bilancio fecale si discosti da quello descritto (come per esempio in condizioni di trattamento con vitamina D o con sali di calcio ad alti dosaggi) o nel caso che l'entità del calo ponderale sia sostanzialmente differente, condizionando un bilancio di massa di entità maggiore, o nella condizione in cui i tempi di trattamento si discostino in modo importante da quelli considerati.

Bilancio del calcio in corso di trattamenti emodialitici ad alto trasporto convettivo

Fra i più recenti avanzamenti tecnologici nel campo emodialitico vanno sicuramente annoverati i trattamenti ad elevati volumi convettivi (HDF, PFD, AFB). Al di là dei vantaggi e degli eventuali aspetti negativi di tali tecnologie, la cui trattazione esula dallo scopo della presente relazione, un problema introdotto da tali trattamenti è stato

quello del bilancio calcico.

Numerosi studi di Autori italiani hanno fornito un notevole apporto conoscitivo sull'argomento (26-30). Abbiamo riassunto, con qualche modificazione, nelle Figure 2-3 i dati prodotti da tali Autori sui bilanci calcici in corso di vari tipi di trattamento ad alta convezione. Nella Figura 2 sono rappresentati i bilanci calcici per trattamenti convettivi, con UF variabile sino a 24 L per seduta, che utilizzano liquidi di rimpiazzo con o senza calcio. Nel caso dell'utilizzazione di soluzioni prive di calcio, il bilancio calcico diviene negativo qualora l'UF totale superi i 10 L, raggiungendo valori pesantemente deficitari per i più elevati livelli di UF. Peraltro l'uso di soluzioni contenenti calcio, in presenza di una concentrazione nel dialisato di 1.75 mmol/L, mette al riparo da tale fenomeno. Da tali risultati parrebbe che il fattore più rilevante, se non l'unico, a determinare il bilancio calcico, con solu-

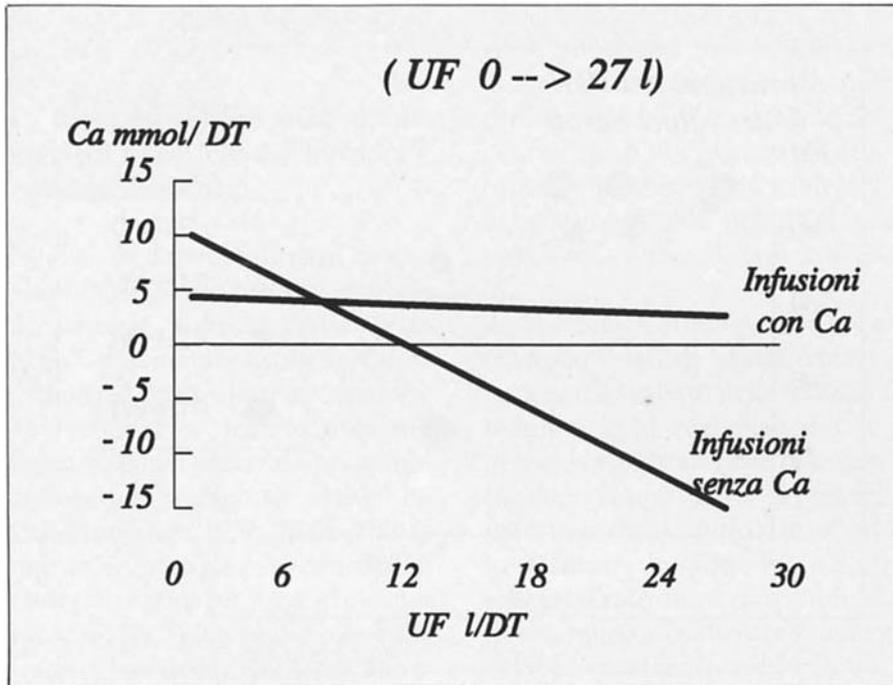
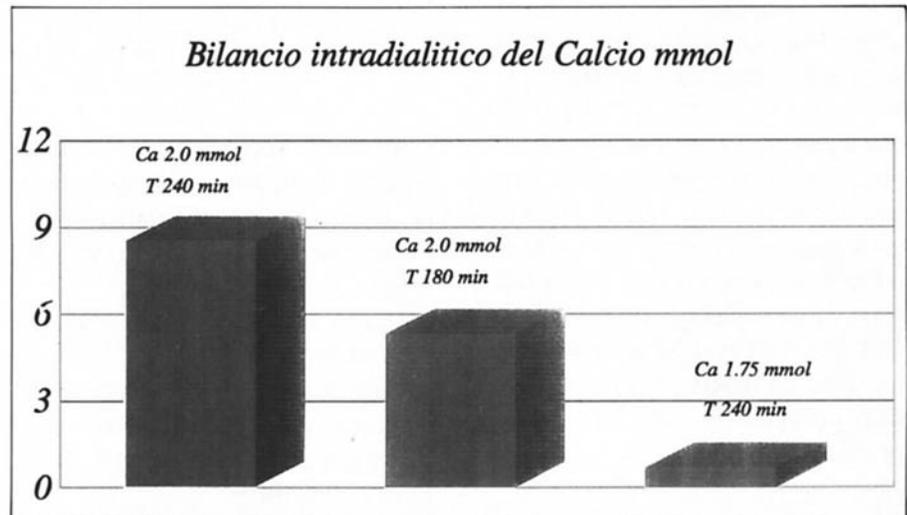


Fig. 2 - Bilancio intradialitico del calcio durante trattamenti depurativi ad alti flussi (HDF e PFD). Utilizzando soluzioni di rimpiazzo prive di calcio, il bilancio calcico è sostanzialmente influenzato dall'entità dell'ultrafiltrazione globale (dalle voci bibliografiche 26-29 modificate).

Fig. 3 - Bilancio intradialitico del calcio durante trattamento dialitico ad alti flussi (AFB), con volumi di UF globali pressoché costanti (circa 10 L). A parità di tempo di trattamento, la variazione da 2 a 1.75 mmol/L della concentrazione del calcio nel bagno di dialisi porta il bilancio calcico da valori decisamente positivi a valori prossimi allo zero. Peraltro, quando si utilizzi nel bagno dialisi una concentrazione di calcio di 2 mmol/l, abbreviando il tempo di trattamento da 240 a 180 min vi è anche una sostanziale riduzione della positività del bilancio calcico (dalla voce bibliografica 30 modificata).

zioni di rimpiazzo prive di calcio, sia l'entità dell'UF. Analizzando i dati relativi a trattamenti a convezione di entità intermedia e relativamente costante (10-12 L per seduta) si nota però come sia la concentrazione del dialisato che il tempo del trattamento giochino un ruolo di notevole importanza nel condizionare il bilancio intradialitico del calcio (Fig. 3).

Riassumendo pertanto quanto sin qui detto: il bilancio calcico in corso di trattamento emodialitico tradizionale o di trattamento ad alta convezione, con soluzioni di rimpiazzo contenenti calcio, è sostanzialmente influenzato dalla concentrazione di Ca nel liquido di dialisi ed, in misura minore, dal calo ponderale; in corso di trattamenti ad alta convezione, con soluzioni di rimpiazzo prive di calcio, per valori di UF totale inferiore a 10 L, i fattori determinanti nel condizionare il bilancio calcico sono sia la concentrazione di Ca del dialisato che il tempo di trattamento, per valori di UF superiori a 10 l, è l'entità di quest'ultima variabile a determina-



re in maniera pressoché esclusiva tale bilancio.

Il problema del bilancio del calcio in quanto tale ha comunque importanza in funzione di quelli che possono essere gli effetti sul sistema calcio/PTH.

Nella valutazione di tale sistema vi sono almeno due aspetti del problema che vanno prioritariamente considerati: 1) il tipo di R.I.A. utilizzato per il dosaggio del PTH; 2) il tipo di membrana utilizzata.

Nella nostra esperienza, il tipo di

dosaggio può influenzare notevolmente la valutazione delle modificazioni della secrezione paratiroidea, a parità di stimolo ipocalcémico (Fig. 4). La maggiore affidabilità a questo riguardo viene data dai più recenti R.I.A. in grado di dosare la molecola intatta del PTH. Tali risultati trovano peraltro conferma in recenti apporti della letteratura (31).

D'altra parte, è stato dimostrato come il tipo di membrana possa influenzare le concentrazioni post

dialitiche del PTH, a causa di un meccanismo di adsorbimento passivo della molecola su alcune di queste membrane (per esempio PAN) (31).

Una volta tenuti presenti tali problemi, è possibile considerare l'influenza che i valori di bilancio del calcio hanno sul sistema calcio/PTH. Valutando i dati presenti in letteratura (28, 30) è possibile evidenziare come la "sensibilità" del PTH alle variazioni calcemiche (valutata come variazione percentuale del PTH, rispetto ai valori di massima stimolazione, divisa per la variazione calcemica) si elevi in modo considerevole quando il bilancio intradialitico del calcio si approssimi alla negatività. In tali condizioni è verosimile che il bilancio globale, considerato cioè anche quello fecale, sia di fatto ancor più negativo, spiegando tale reperto.

Da quanto detto sembrerebbe quindi di poter concludere che un bilancio anche solo lievemente negativo possa condizionare un netto incremento della sensibilità dell'incresazione paratiroidea alle variazioni calcemiche. Altri fattori comunque, su cui si tornerà in seguito, sono da tenere in considerazione per un giudizio definitivo su tale problema.

B) L'uso dei sali di calcio come chelanti del fosforo

L'intossicazione da alluminio è considerata un'importante causa di morbilità e mortalità nella popolazione di pazienti emodializzati (32).

A causa dei suoi molteplici effetti sui recettori ossei e renali del PTH (33), sui meccanismi cellulari ossei ed inibitori diretti dei processi di calcificazione ossea (34, 35), sulle ghiandole paratiroidi con effetto inibitorio della secrezione di PTH

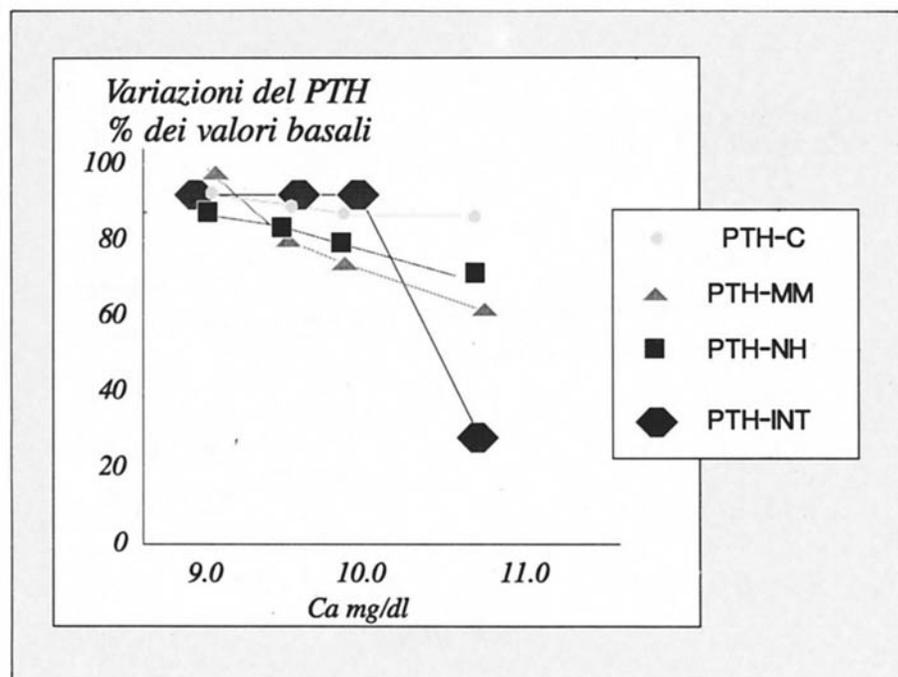


Fig. 4 - Peso dei vari R.I.A. utilizzati nel dosaggio del PTH nella definizione della curva di risposta allo stimolo ipocalcémico. A parità di calo calcémico, il PTH-I è di gran lunga il più sensibile dei dosaggi.

(36) e altri ancora non del tutto chiariti, l'alluminio è responsabile di numerosi e gravi quadri clinici: l'osteomalacia a basso turnover, resistente alla vitamina D (37); la malattia adinamica dell'osso (21); l'encefalopatia dialitica (38); una forma di anemia microcitica non sideropenica (39) ed altre condizioni più generiche di alterato benessere in dialisi (40).

Oltre al ben noto ruolo del liquido di dialisi contaminato come sorgente di alluminio nell'uremico in dialisi (41, 42), un apporto non meno importante di tale tossico può essere costituito dai chelanti del fosforo contenenti alluminio (43, 44). Per tali motivi, dopo le segnalazioni di alcuni Autori sull'efficacia del carbonato di calcio come chelante del fosforo e sul suo effetto correttivo sull'iperalluminemia (45, 46), l'uso di tale preparato si è andato sempre più diffondendo nel trattamento dell'iperfosforemia del dia-

lizzato.

Un problema che si presentò sin dalle prime esperienze con tale chelante fu quello della necessità di elevati dosaggi, per un controllo effettivo della fosforemia e ciò portò ad incorrere, con frequenza variabile, ma sempre elevata, in un importante effetto indesiderato: l'ipercalcemia (47-49).

Per risolvere tale problema, oltre al ricorso a sali di calcio con minore apporto molare del catione (acetato di calcio) (50), si è cercato di risolvere tale problema riducendo il contenuto di calcio nel liquido di dialisi (51).

Mancano, al momento, dati su quali siano gli effetti di queste nuove strategie terapeutiche sul sistema di controllo calcio-PTH. In teoria è comunque ipotizzabile che un'ipercalcemia iatrogena possa inibire il PTH a livelli eccessivamente bassi, permettendo l'instaurarsi di patologie ossee a basso turnover

di cui si accennerà nel paragrafo seguente.

C) L'uso del calcitriolo ad alti dosaggi per il controllo dell'iperparatiroidismo secondario

È noto che i metaboliti attivi della vitamina D, ed in particolar modo il calcitriolo, sono in grado di influenzare il metabolismo del calcio attraverso una serie di meccanismi: **1)** incremento dell'assorbimento intestinale, per mezzo di una stimolazione del trasporto attivo intraenterocitico (52); **2)** un effetto diretto ed indiretto sui processi di mineralizzazione e riassorbimento osseo (21); **3)** un'inibizione sulla trascrizione dell'mRNA per il prepro-PTH nelle cellule paratiroidi (53, 54); **4)** un effetto di inibizione diretto sulla secrezione del PTH, attraverso un incremento dei flussi di calcio transmembrana nelle cellule paratiroidi (55); **5)** un'inibizione della proliferazione delle cellule paratiroidi (56).

Nonostante che l'uso dei preparati contenenti vitamina D sia attuato da lungo tempo nella terapia dell'iperparatiroidismo secondario dell'uremico, recentemente è stata proposta una nuova metodologia di impiego (alte dosi in bolo e.v. o per os 2-3 volte per settimana) che avrebbe il pregio di inibire la secrezione del PTH, con minori effetti ipercalcemizzanti (57-59).

In effetti, nelle esperienze degli Autori citati (57, 58), l'uso del calcitriolo in boli endovenosi, alla fine di ogni trattamento dialitico, era efficace nel determinare importanti cali dei livelli di PTH, senza importanti effetti ipercalcemici. Inoltre gli stessi Autori riportavano una modificazione della curva di relazione fra secrezione di PTH e variazioni calcemiche durante uno stimolo ipocalcemizzante (dialisi con

basso contenuto di calcio nel bagno), a dimostrazione di una ridotta sensibilità delle ghiandole paratiroidi e di un abbassamento della concentrazione di calcio da cui si ottiene un'inibizione (o stimolazione) emimassimale del PTH (set-point), dopo terapia con calcitriolo.

Analizzando comunque con più attenzione i dati di questi Autori si nota come l'effetto della terapia vitaminica D in quei pazienti con iperparatiroidismo lieve (che costituiscono la gran parte dei pazienti in trattamento dialitico) fosse quello di ridurre la sensibilità della risposta paratiroidi allo stimolo ipocalcemico a livelli estremamente bassi e sicuramente inferiori a quelli considerati fisiologici. Tale dato va inoltre considerato alla luce di segnalazioni di alcuni anni fa (60, 61) che mettevano in risalto una ridotta risposta paratiroidi, durante una dialisi ipocalcemizzante,

in pazienti con quadri istologici ossei di osteomalacia. Inoltre un più recente studio (62), che ha preso in esame la curva di risposta del PTH alla stimolazione ipocalcemica in pazienti emodializzati, ha dimostrato come, in presenza di una patologia aplastica dell'osso, associata o meno alla deposizione di alluminio, si evidenzia una netta riduzione della sensibilità dell'incremento paratiroidi allo stimolo ipocalcemico (Fig. 5).

Da quanto detto si può quindi ritenere possibile che l'uso dei preparati vitaminici D ad alti dosaggi, come l'uso di elevate posologie di chelanti del fosforo a base di sali di calcio, se pur efficaci nel controllo dell'iperparatiroidismo secondario dell'uremico, possano d'altro canto determinare un'eccessiva inibizione paratiroidi, con non meno gravi conseguenze sul tessuto osseo.

Quanto l'uso di bagni dialisi a bas-

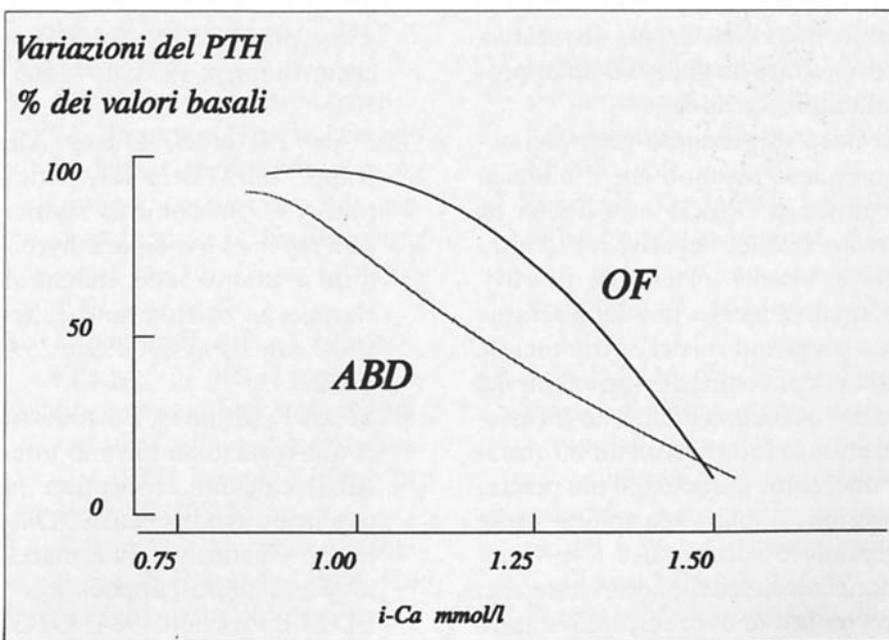


Fig. 5 - Curva di sensibilità del PTH durante stimolo ipocalcemico, in pazienti con malattia adinamica dell'osso (ABD) o con osteite fibrosa (OF). È evidente come la sensibilità (definita dalla pendenza della curva) sia notevolmente più bassa nel gruppo di pazienti con ABD (dalla voce bibliografica n. 62 modificata).

so contenuto di calcio possa di fatto controllare questo fenomeno è ancora troppo presto per poterlo affermare o negare.

È comunque evidente che solo un monitoraggio della curva di risposta del PTH alle variazioni calcemiche può dare un'informazione più prossima alla realtà di quanto non lo facciano i soli valori basali di PTH e calcio.

CONCLUSIONI

Non riteniamo che, al momento attuale, vi siano delle prescrizioni valide in termini assoluti né sulle concentrazioni di calcio da usare nel bagno di dialisi né sulle prescrizioni terapeutiche utilizzanti i chelanti del fosforo a base di sali di calcio o i preparati vitaminici D. I differenti tipi di trattamento dialitico (alta o normale convezione, soluzioni di reimpianto contenenti o meno calcio ecc.) e le differenti condizioni del metabolismo calcico con le quali ogni paziente arriva al momento della terapia sostitutiva devono fare da guida ad un'appropriata prescrizione.

In linea di principio generale, comunque, riteniamo che il bilancio dialitico del calcio non debba né creare bilanci negativi né, d'altra parte, bilanci fortemente positivi. L'aggiustamento poi della terapia con preparati calcici e vitamina D, con le concomitanti variazioni del calcio nel bagno dialisi, dovrà essere attuato sulla base di un'informazione, come già detto, la più precisa possibile sulla sensibilità delle ghiandole paratiroidi alle variazioni calcemiche, onde evitare che, nel tentativo di prevenire o curare la patologia dell'iperparatiroidismo secondario, non si incorra in una diversa, ma altrettanto grave, patologia del tessuto osseo: la malattia aplastica.

Bibliografia

1. Lemann J, Adams ND, Gray RW. Urinary calcium excretion in human beings. *New Eng J Med* 1979; 301: 535-41.
2. Rasmussen H. The calcium messenger system. *New Eng J Med* 1986; 314: 1094-170.
3. Rouse D, Suki WN. Renal control of extracellular calcium. *Kidney Int* 1990; 38: 700-8.
4. Bricker NS, Slatopolsky E, Reiss E, Avioli LV. Calcium, phosphorus and bone in renal disease and transplantation. *Arch Int Med* 1969; 123: 543-53.
5. Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the "trade-off hypothesis". *New Eng J Med* 1972; 286: 1093-9.
6. Tanaka Y, DeLuca HF. The control of vitamin D by inorganic phosphorus. *Arch Biochem Biophys* 1973; 154: 566-70.
7. Lopez-Hilker S, Dusso AS, Rapp NS, Martin KJ, Slatopolsky E. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 1990; 259: F432-7.
8. Messa P, Mioni G, Favazza A, et al. Acetazolamide and intestinal calcium absorption in nephrotic syndrome. In "Diuretics: Chemistry, Pharmacology and clinical application". *EDTJ B Puschett* 1984; 491-3.
9. Adler AJ, Ferran E, Berlyne GM. Effect of inorganic phosphate on serum ionized calcium concentration *in vitro*: a reassessment of the trade-off hypothesis. *Kidney Int* 1985; 28: 932-5.
10. Reichel H, Deibert B, Schmidt Gayk H, Ritz E. Calcium metabolism in early chronic renal failure: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 162-9.
11. Feinfeld DA, Sherwood LM. Parathyroid hormone and 1.25 (OH) 2D3 in chronic renal failure. *Kidney Int* 1988; 33: 1049-58.
12. Hsu CH, Patel S. Factors influencing calcitriol metabolism in renal failure. *Kidney Int* 1990; 37: 44-50.
13. Slatopolsky E, Gray R, Adams ND, et al. Low levels of 1.25 (OH) 2D3 are not responsible for the development of secondary hyperparathyroidism in early renal failure. (Abstract) *Kidney Int* 1978; 14: 733A.
14. Llach F, Massry SG. On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 601-6.
15. Cremer B, Lubbers E, Klooker P, Schmidt-Gayk H, Ritz E. Calcicuric response to 1.25 (OH)2D3 in early renal failure. *Mineral Electrl Metab* 1985; 11: 182-5.
16. Mountokalakis Th, Singhellakis PN, Alevizaki CC, Virvidakis K, Ikkos DG. Relationship between degree of renal failure and impairment of intestinal calcium absorption. *Nephron* 1976; 16: 20-30.
17. Fukagawa M, Kaname S, Igarashi T, Ogata E, Kurokawa K. Regulation of parathyroid hormone synthesis in chronic renal failure in rats. *Kidney Int* 1991; 39: 874-81.
18. Messa P, Mioni G, Montanaro

- D, Favazza A, Adorati M. Effect of dietary sodium intake on PTH and acid-base balance in uremia. International Congress on Nutrition in Renal Disease-Bologna. Abstract 1979; 96.
19. Wills MR, Savory J. Aluminum poisoning: dialysis encephalopathy, osteomalacia and anemia. *Lancet* 1983; 2: 29-34.
 20. Cannata JB, Fernandez-Soto I, Fernandez-Menendez MJ, et al. Role of iron metabolism in absorption and cellular uptake of aluminum. *Kidney Int* 1991; 39: 799-803.
 21. Malluche H, Faugere MC. Renal Bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 1990; 38: 193-211.
 22. Andress DL, Howard GA, Birnbaum RS. Identification of a low molecular weight inhibitor of osteoblast mitogenesis in uremic plasma. *Kidney Int* 1991; 39: 942-5.
 23. Brown EM, Wilkson RE, Eastman RC, Pallotta J, Marynick SP. Abnormal regulation of parathyroid hormone release by calcium in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 172-9.
 24. Kancir CB, Wanscher M, Petersen PH. Ionized and total calcium variation induced by hemodialysis. *Nephron* 1988; 48: 28-30.
 25. Goldsmith RS, Furszyfer J, Johnson WJ, Beeler GW, Taylor WF. Calcium flux during hemodialysis. *Nephron* 1978; 20: 132-40.
 26. Surian M, Malberti F, Farina F. Il bilancio del calcio e del magnesio in emodiafiltrazione. L'emodiafiltrazione e i trattamenti ad alti flussi. Milano: Wichtig Editore 1989; 55-9.
 27. Malberti F, Surian M, Mercantini F, Marchini M. Effects of dialysate calcium concentration changes on plasma calcium and parathyroid hormone in dialysis patients treated with calcium carbonate as a phosphate binder. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 565.
 28. Malberti F, Surian M, Marchini M, Minetti L. Bilancio del calcio e variazioni intradialitiche della calcemia in emodiafiltrazione a due camere separate (PFD) in relazione al contenuto di calcio nel dialisato e nel reinfusato. Effetto sulla funzione paratiroidea di 6 mesi di trattamento. *Giorn It Nefrol* 1989; 6: 249-55.
 29. Malberti F, Farina M, Surian M. Emodiafiltrazione con liquidi di reinfusione privi di calcio: rischio di ipocalcemia e di bilanci di calcio negativi. *Ital J Min Electrol Metab* 1990; 4: 237-43.
 30. De Vincenzi A, Santagostino M, Romanini D, et al. Dinamica del paratormone intatto immunoreattivo e bilanci di massa del calcio in biofiltrazione senza acetato. *Giorn It Nefrol* 1991; 8: 129-38.
 31. D'Amour P, Jobin J, Hamel L, l'Ecuyer N. iPTH values during hemodialysis: role of ionized Ca, dialysis membranes and iPTH assays. *Kidney Int* 1990; 38: 308-14.
 32. Alfrey AC. Aluminum intoxication. *N Eng J Med* 1984; 310: 1113-25.
 33. Pun KK, Ho PWM, Lau P. Effects of aluminum on the parathyroid hormone receptors of bone and kidney. *Kidney Int* 1990; 37: 72-8.
 34. Sedman AB, Alfrey AC, Miller NL, Goodman WG. Tissue and cellular basis for impaired bone formation in aluminum-related osteomalacia in the pig. *J Clin Invest* 1987; 79: 86-92.
 35. Goodman WG, O'Connor J. Aluminum alters calcium influx and efflux from bone *in vitro*. *Kidney Int* 1991; 39: 602-7.
 36. Morrissey J, Rothstein M, Mayor G, Slatopolsky E. Suppression of parathyroid hormone secretion by aluminum. *Kidney Int* 1983; 23: 699-704.
 37. Pierides AM, Edwards WG, Cullum U, McCall JT, Ellis HA. Hemodialysis encephalopathy with osteomalacic fractures and muscle weakness. *Kidney Int* 1980; 18: 115-24.
 38. Alfrey AC, Le Gendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome: possible aluminum intoxication. *N Eng J Med* 1976; 294: 184.
 39. Short AIK, Winney RJ, Robson JS. Reversible microcytic hypochromic anaemia in dialysis patients due to aluminum intoxication. (Abstract) *Proc EDTA* 1980; 17: 226.
 40. Elliot HL, Dryburg F, Fell GS, Sabet S, McDougall AI. Aluminum toxicity during regular hemodialysis. *Br Med J* 1978; 1: 1101.
 41. Ellis HA, McCarthy JH, Herrington J. Bone aluminum in hemodialyzed patients and in rats injected with aluminum chloride: relationship to impaired bone mineralization. *J Clin Path* 1979; 32: 832-44.
 42. Platts MM, Goode GC, Hislop JC. Composition of the domestic water supply and the incidence of fractures and encephalopathy in patients on home dialysis. *Br*

- Med J 1977; 2: 657-60.
43. Fleming LW, Stewart WK, Fell GS, Halls DJ. The effect of oral aluminum therapy on plasma aluminum levels in patients with chronic renal failure in an area with low water aluminum. *Clin Nephrol* 1982; 17: 222-7.
 44. Alfrey AC. Gastrointestinal absorption of aluminum. *Clin Nephrol* 1985; 24: S84-7.
 45. Moriniere PH, Roussel A. Tahiri, Yubstituion of aluminum hydroxyde by high doses of calcium carbonate in patients on chronic haemodialysis: disappearance of hyperaluminemia and equal control of hyperparathyroidism. *Proc EDTA* 1982; 19: 784-7.
 46. Slatopolsky E, Weerts C, Hilker SL. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Eng J Med* 1986; 315: 157-61.
 47. Gonella M, Calabrese G, Vagelli G, Pratesii G, Lamon S, Talarico S. Effects of high CaCO₃ supplements on serum calcium and phosphorus in patients on regular hemodialysis treatment. *Clin Nephrol* 1985; 24: 147-50.
 48. Fournier A, Moriniere P, Seibert JL. Calcium carbonate, an aluminum-free agent for control of hyperphosphatemia, hypocalcemia and hyperparathyroidism in uremia. *Kidney Int* 1986; S18: 114-9.
 49. Adorati M, Gropuzzo M, Messa P, et al. L'uso del carbonato di calcio come chelante del fosforo nei pazienti uremici in trattamento emodialitico: confronto con l'idrossido di alluminio. *G Ital Metab Min Elettrol* 1989; 3: 33-8.
 50. Schaefer K, Scheer J, Asmus G, Umlauf E, Hagemann J, von Herrath D. The treatment of uraemic hyperphosphataemia with calcium acetate and calcium carbonate: a comparative study. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 170-5.
 51. Malberti F, Surian M, Marcantini F, Marchini M. Effects of dialysate calcium and PTH in dialysis patients treated with calcium carbonate as a phosphate binder. (Abstracts EDTA-ERA), Madrid 1988; 239.
 52. Kumar R. The metabolism and mechanism of action of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Kidney Int* 1986; 30: 793-803.
 53. Cantley LK, Russel J, Lettieri D, Sherwood LM. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses PTH secretion from bovine parathyroid cells in tissue culture. *Endocrinology* 1985; 117: 2114-9.
 54. Russel J, Lettieri D, Sherwood LM. Suppression by 1,25(OH)₂D₃ of transcription of the parathyroid hormone gene. *Endocrinology* 1986; 119: 2864-6.
 55. Sugimoto T, Ritter C, Ried I, Morrisey J, Slatopolsky E. Effect of 1,25(OH)₂D₃ on cytosolic calcium in dispersed bovine parathyroid cells. *Kidney Int* 1988; 33: 349.
 56. Merke J, Szabo A, Beier E, Ritz E. 1,25(OH)₂D₃ prevents parathyroid cell proliferation in uremic rats. *Kidney Int* 1988; 33: 345.
 57. Delmez JA, Tindira C, Grooms P, Dusso A, Windus DW, Slatopolsky E. Parathyroid hormone suppression by intravenous 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest* 1989; 83: 1349-55.
 58. Dunlay R, Rodriguez M, Felsenfeld AJ, Llach F. Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis. *Kidney Int* 1989; 35: 1093-8.
 59. Muramoto H, Haruki K, Yoshimura A, Mimo N, Oda K, Tofuku Y. Treatment of refractory hyperparathyroidism in patients on hemodialysis by intermittent oral administration of 1,25(OH)₂ Vitamin D₃. *Nephron* 1991; 58: 288-94.
 60. Kraut JA, Shinaberger JH, Singer FR, et al. Parathyroid gland responsiveness to acute hypocalcemia in dialysis osteomalacia. *Kidney Int* 1983; 23: 725-30.
 61. Voigts A, Felsenfeld AJ, Andress D, Llach F. Parathyroid hormone and bone histology: response to hypocalcemia in osteitis fibrosa. *Kidney Int* 1984; 25: 445-52.
 62. Felsenfeld AJ, Rodriguez M, Dunlay R, Llach F. A comparison of parathyroid-gland function in haemodialysis patients with different forms of renal osteodistrophy. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 244-51.