



## Diagnóstico do DMO-DRC: anormalidades bioquímicas

### CKD-MBD diagnosis: biochemical abnormalities


#### Autores

Leandro Junior Lucca<sup>1</sup> 


Rosa Maria Affonso

Moysés<sup>2</sup> 

Fabiana Rodrigues

Hernandes<sup>3</sup> 

José Edvanilson

Barros Gueiros<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital de Clínicas, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade de São Paulo, Laboratório de Fisiopatologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup>Faculdade Santa Marcelina, Hospital Santa Marcelina, Unidade de Nefrologia, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pernambuco, Hospital de Clínicas, Recife, PE, Brasil.

Data de submissão: 03/06/2021.

Data de aprovação: 10/06/2021.

#### Correspondência para:

Leandro Junior Lucca.

E-mail: leandro.ibene@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S102>

### 1. RECOMENDAÇÕES GERAIS

1.1 Devem ser levados em consideração os métodos de dosagens, tipo de amostra analisada (sangue ou plasma) e protocolos de coleta e manuseio da amostra na interpretação dos resultados dos exames laboratoriais (Evidência).

1.2 A monitorização de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, paratormônio e 25OH vitamina D [25(OH)D] na doença renal crônica (DRC) deve ser iniciada a partir do estágio 3a (Evidência).

1.3 A frequência de dosagem deve ser estabelecida conforme o estágio da DRC e a tendência do resultado ou para o controle do tratamento (Opinião).

1.4 Considerar a tendência, mais que um valor isolado, dos resultados de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, paratormônio e 25OH vitamina D para guiar as decisões terapêuticas (Opinião).

1.5 A decisão de início, ajuste ou mudança de tratamento deve considerar o conjunto dos parâmetros bioquímicos do metabolismo mineral.

1.6 Não considerar o produto Ca x P e sim o valor individual do Ca e P para guiar a decisão terapêutica (Evidência).

### 2. DOSAGEM DO CÁLCIO E FÓSFORO SÉRICOS

2.1 Na DRC E3a-5D, o cálcio e o fósforo séricos devem ser mantidos dentro da faixa da normalidade para o método utilizado (Evidência).

2.2 A calcemia deve, preferencialmente, ser avaliada pela dosagem do Ca iônico (Evidência).

2.2.1 Na indisponibilidade da dosagem do cálcio iônico, a calcemia pode ser avaliada pelo Ca total corrigido pela albumina sérica (Opinião).

2.3 Aceitam-se valores de fósforo sérico até 5,5 mg/dL para utilização de derivados ativos da vitamina D no tratamento do hiperparatireoidismo secundário a DRC.

### 3. DOSAGEM DA FOSFATASE ALCALINA TOTAL (FAT)

3.1 Na DRC E3a-5, a dosagem da FA total deve ser realizada, pelo menos, a cada 12 meses ou, mais frequentemente, se o PTH estiver elevado (Opinião).

3.2 Na DRC E5D, a dosagem da FA total deve ser realizada a cada 3 meses (Opinião).

3.3 Na vigência de hepatopatias, a dosagem de FA óssea (FAO), ao invés de FAT, deve ser considerada (Opinião).

### 4. DOSAGEM DO PARATORMÔNIO (PTH)

4.1 Na DRC E3a-5, os níveis ideais do PTH intacto ainda não estão estabelecidos (Evidência).

4.2 Na DRC E5D, os níveis do PTH intacto devem ser mantidos entre 2 a 9 vezes o valor superior do método (Evidência).

4.3 Dependendo do método de dosagem do PTH intacto, considerar as diferentes proporções das frações amino-terminal

(biologicamente ativa) e carboxi-terminal (biologicamente inativa) (Opinião).

4.4 A amostra de sangue para dosagem do PTH intacto deve ser imediatamente conservada em gelo, podendo o soro ser estocado, em freezer -80°C, para posterior análise (Opinião).

## 5. DOSAGEM DO CALCIDIOL – 25(OH)D

5.1 Na DRC E3a-5D, o nível sérico da 25(OH)D deve estar entre 30 e 100 ng/dL (Opinião).

5.2 A amostra de sangue para dosagem da 25(OH)D deve ser preservada ao abrigo da luz (Evidência).

### RACIONAL

É necessário conhecer a metodologia utilizada pelo laboratório de análises clínicas, uma vez que existem diferentes processos, materiais e ensaios de análise, valores de referências de normalidade, processos de transporte e acondicionamento dos materiais, entre outros fatores que podem interferir na tomada de decisão quanto ao tratamento e controle da doença<sup>1</sup>.

As alterações metabólicas do DMO-DRC se fazem mais evidentes a partir do estágio funcional renal “3A”. Assim, sugere-se que a dosagem do cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, PTH e 25 vitamina D seja iniciada nesse estágio e baseada na frequência mostrada nas tabelas 1, 2, 3 e 4<sup>1</sup>. Na avaliação dos parâmetros laboratoriais envolvidos no DMO-DRC, é salutar considerá-los ao longo do tempo em vez do resultado isolado atual, uma vez que os valores atuais representam muitas vezes atitudes recentes, que podem resultar em alterações séricas importantes, levando-nos a um diagnóstico metabólico desconectado do padrão histológico do osso. O passado bioquímico de pelo menos 1-2 anos nos leva à tendência de comportamento dessas variáveis e se faz necessário para a segurança diagnóstica e decisão de tratamento.

Os níveis séricos do cálcio, fósforo e PTH são influenciados por vários fatores, entre eles alimentação e suas mudanças, aderência e horário do consumo das drogas, métodos de análise e seus coeficientes de variação intramétodo, ritmo circadiano e o intervalo entre a última sessão de hemodiálise e a análise<sup>2-4</sup>, além dos procedimentos de coleta, transporte, acondicionamento e centrifugação.

Block e cols.<sup>5</sup>, em uma análise *post hoc*, avaliando uma grande coorte de pacientes em diálise, sugeriram que os marcadores bioquímicos envolvidos no DMO-DRC

tem implicação prognóstica limitada, uma vez que são observados vários comportamentos fenotípicos do DMO-DRC, conforme os alvos do KDIGO<sup>1</sup>/KDOQI<sup>6</sup>, quando baseia-se no cálcio, fósforo e PTH, o que evidencia potenciais interações entre eles para previsão de risco de morte e eventos cardiovasculares, o que reforça a necessidade de basear-se no conjunto de resultados em detrimento da unidade. Por fim, há de se considerar que qualquer atitude terapêutica baseada em um parâmetro tem efeito, mesmo que não intencional, nos demais, como observado no estudo EVOLVE<sup>7</sup>. Sugerimos que, apesar de não se ter evidência, mas com base na literatura vigente, deve-se levar em consideração não somente o cálcio, fósforo e PTH em conjunto para tomadas de decisões terapêuticas, mas também a fosfatase alcalina.

A fração solúvel do cálcio no corpo humano está presente principalmente no fluido extracelular e distribuído no líquido intersticial e no soro. A fração solúvel existe em 3 formas: a) cálcio livre (iônico - CaI), que é a forma fisiologicamente ativa e responsável por várias ações fisiológicas e metabólicas; b) íons cálcio ligados a albumina; c) cálcio ligado a íons orgânicos, como fosfato, sulfato e bicarbonato. Pequenas alterações no cálcio solúvel podem resultar em alterações nas funções neurológicas, renais, gastrointestinais e cardíacas<sup>8</sup>. Moore, entretanto, destaca o CaI como a forma metabolicamente ativa e responsável pelas ações biológicas nas condições patológicas e fisiológicas<sup>3</sup>. Assim, como o nível sérico do cálcio depende da sua ligação aos ânions orgânicos e à albumina, existe questionamento se é melhor considerar o CaT, CaTc (cálcio total corrigido) ou o CaI como o melhor método a ser empregado nas condições clínicas. Fórmulas para o cálculo do CaI não devem ser utilizadas, uma vez que não se correlacionam com o cálcio diretamente medido em pacientes críticos, com doença renal crônica, com hiperparatireoidismo, acidemia, naqueles que recebem transfusão e hemodialisados<sup>9-13</sup>. Sugere-se a fórmula [cálcio total corrigido (CaTc) = cálcio total + (4 – albumina sérica) x 0,8] para correção do cálcio total baseado na albumina sérica<sup>12</sup>. O KDIGO de 2009<sup>14</sup> sugeria que o cálcio sérico nos estágios de função renal 3A-5D deveria ser mantido dentro da faixa de normalidade para o método analítico utilizado. Já o KDIGO 2017<sup>1</sup>, observando o perfil de evidência de estudos que avaliaram o nível sérico de cálcio nos estágios de função renal 3a-5D, todos observacionais, classificou-os como risco moderado de viés e baixa qualidade de evidência para desfechos clínicos. A

maioria desses estudos observou elevado risco de morte e eventos cardiovasculares para níveis crescentes de cálcio, mas não mostrou evidência para manter os níveis de cálcio dentro da faixa de normalidade. Assim, a diretriz sugere, apenas, que se deve evitar a hipercalcemia. Já a hipocalcemia leve e assintomática pode ser tolerada, uma vez que mostra baixa tendência de risco para desfechos clínicos<sup>7</sup>. Com o advento dos calcimiméticos, inicialmente se postulou a correção vigorosa da hipocalcemia justificada pelo risco dos efeitos colaterais secundários a ela. Entretanto, o KDIGO 2017<sup>1</sup> evidencia que o risco da reposição suplanta o risco da hipocalcemia, sugerindo que seja tolerada, desde que assintomática e sem influência nos demais elementos bioquímicos envolvidos no DMO-DRC.

A concentração do cálcio no banho de diálise deve sempre ser individualizada, levando-se em consideração não somente o nível sérico do cálcio e sua necessidade de ajuste, mas também o possível perfil histológico do paciente. Karohl C e col.<sup>15</sup> demonstraram que, durante a hemodiálise, o balanço de cálcio pode afetar ou ser afetado pelo metabolismo mineral. Apenas dois estudos controlados e randomizados tentaram elucidar a importância da concentração de cálcio no banho de diálise em desfechos clínicos e histológicos. Ok e col.<sup>16</sup> submeteram pacientes em hemodiálise à concentração de cálcio de 2,5 e 3,5 mEq/L por 24 meses e posterior

biópsia óssea. Demonstraram maior tendência à hipercalcemia com cálcio 3,5 mEq/L, tendência à redução do escore de calcificação de coronárias com cálcio 2,5 mEq/L e melhora nos parâmetros histomorfométricos com uso de cálcio 2,5 mEq/L. Já Spasovsky e col.<sup>17</sup> submeteram pacientes com diagnóstico não histológico de doença adinâmica (PTH <100 pg/mL) a cálcio de 2,5 e 3,5 mEq/L no banho de hemodiálise, por 6 meses, observando que aqueles submetidos ao cálcio 2,5 mEq/L mostraram melhores parâmetros bioquímicos, sugerindo melhora no metabolismo mineral ósseo. Entretanto, nenhum dos dois demonstrou se uma concentração de cálcio intermediária (3,0 mEq/L) poderia ser benéfica da mesma forma. Além disso, há de se considerar o elevado risco de viés nos desfechos de mortalidade global, cardiovascular e cerebrovascular, além da baixa qualidade para evidência dos resultados e, conseqüentemente, não demonstraram melhora nos desfechos citados.

O início da dosagem do fósforo sérico durante a evolução da DRC tem sido foco de debate na literatura. Apesar da hiperfosfatemia ser um evento tardio na progressão da DRC, o efeito do fósforo no PTH, calcitriol e FGF-23 é reconhecido. Baseado em dados observacionais, sugere-se a dosagem do fósforo durante a progressão da DRC e no período dialítico, conforme Tabela 1.

**TABELA 1** RECOMENDAÇÃO DE VALORES E DOSAGEM SÉRICA DO CÁLCIO E FÓSFORO NOS ESTÁGIOS DA DRC

Estágio da DRC	TFG (mL/min)	Ca e P séricos (mg/dL)	Frequência de dosagem
3a - 3b	30-59	Dentro dos valores de referência	6-12 m
4	15-29	Dentro dos valores de referência	3-6 m
5	< 15	Dentro dos valores de referência	1-3 m
5D	diálise	Dentro dos valores de referência	1-3 m

Em pacientes com anormalidades bioquímicas, pode-se aumentar a frequência das dosagens séricas para monitorar resultados, eficácia e efeitos colaterais do tratamento.

DRC: Doença renal crônica; TFG: Taxa de filtração glomerular; Ca: Cálcio; P: Fósforo

**TABELA 2** RECOMENDAÇÃO DE VALORES E DOSAGEM SÉRICA DA FOSFATASE ALCALINA NOS ESTÁGIOS DA DRC

Estágio da DRC	TFG (mL/min)	FA sérica (UI/L)	Frequência de dosagem
3a - 3b	30-59	Dentro dos valores de referência	12 m ou mais, se PTH elevado
4	15-29	Dentro dos valores de referência	
5	< 15	Dentro dos valores de referência	3 m
5D	diálise	1,5x o limite superior do normal	

Em pacientes com anormalidades bioquímicas, pode-se aumentar a frequência das dosagens séricas para monitorar resultados, eficácia e efeitos colaterais do tratamento.

DRC: Doença renal crônica; TFG: Taxa de filtração glomerular, FA: fosfatase alcalina

**TABELA 3** RECOMENDAÇÃO DE VALORES E DOSAGEM SÉRICA DE PTH NOS ESTÁGIOS DA DRC

Estágio da DRC	TFG (mL/min)	PTH sérico (pg/mL)	Frequência de dosagem
3a-3b	30-59	Dentro dos valores de referência	6-12 m
4	15-29	Dentro dos valores de referência	3-6 m
5	< 15	Dentro dos valores de referência	3 m
5D	diálise	Dentro dos valores de referência	3 m

Em pacientes com anormalidades bioquímicas, pode-se aumentar a frequência das dosagens séricas para monitorar resultados, eficácia e efeitos colaterais do tratamento.

DRC: Doença renal crônica; TFG: Taxa de filtração glomerular

**TABELA 4** RECOMENDAÇÃO DE VALORES E DOSAGEM SÉRICA DA VITAMINA D NOS ESTÁGIOS DA DRC

Estágio da DRC	TFG (mL/min)	25(OH)D sérico (ng/dL)	Frequência de dosagem
3a - 3b	30-59		
4	15-29		
5	< 15	30-100 ng/dL	variável, de acordo com o valor basal e para monitorar o tratamento
5D	diálise		

Em pacientes com anormalidades bioquímicas, pode-se aumentar a frequência das dosagens séricas para monitorar resultados, eficácia e efeitos colaterais do tratamento.

DRC: Doença renal crônica; TFG: Taxa de filtração glomerular

O KDIGO 2017<sup>1</sup>, após análise da evidência dos trabalhos disponíveis a respeito do nível sérico de fósforo que deve ser adotado como meta, cita as principais conclusões: (i) a associação entre fosfato sérico e resultado clínico não é monotônica; (ii) existe uma falta de eficácia demonstrada dos quelantes de fosfato na redução do fosfato sérico em pacientes com DRC 3a-4; (iii) a segurança dos quelantes de fosfato nessa população não está comprovada; e (iv) há uma ausência de dados mostrando que a restrição dietética de fosfato melhora os resultados clínicos. Consequentemente, o grupo de trabalho abandonou a sugestão anterior (KDIGO 2009)<sup>14</sup> de manter o fosfato na faixa normal, sugerindo que o tratamento seja focado em pacientes com hiperfosfatemia. O grupo de trabalho reconheceu que prevenir a hiperfosfatemia, em vez de tratá-la, pode ser útil em pacientes com DRC estágio 3a-5D, mas reconhece que os dados atuais são insuficientes para apoiar a segurança ou a eficácia de tal abordagem e incentiva a pesquisa nessa área.

Ainda não há consenso sobre qual seria o “melhor” nível sérico de fósforo para os pacientes com estágio 5D. Considerando o estudo prospectivo observacional COSMOS<sup>18</sup>, que avaliou uma coorte de pacientes em hemodiálise, a melhor sobrevida foi observada com fosfato sérico próximo a 4,4 mg/dL, ou seja, o limite

superior considerado normal na maioria dos ensaios laboratoriais. Além disso, alta qualidade de evidência tem sido reportada ligando altas concentrações de fósforo sérico a mortalidade em pacientes com estágio funcional da DRC 3A-5D e após o transplante renal<sup>19-27</sup>. Apesar dessas considerações, aceita-se, para fins de tratamento com derivados ativos da vitamina D, o limite de fósforo sérico até 5,5 mg/dL. A associação entre elevados níveis séricos de FAT e risco relativo de fraturas foi reportada em pacientes em hemodiálise<sup>28</sup>, o que justifica sua monitorização, preferencialmente em consonância com o PTH. A FAO tem uma melhor correlação com a taxa de formação óssea, além de ter um melhor valor preditivo para alto e baixo remodelamento ósseo do que o PTH<sup>29-32</sup>.

O KDIGO 2017 recomenda manter o PTH sérico dentro dos limites de normalidades nos estágios não dialíticos da DRC<sup>1</sup>. Entretanto, até a atualidade, não existem publicações que definam o melhor valor, desfechos de mortalidade, hospitalização e fraturas. Nesse contexto, sugere-se considerar a evolução do PTH ao longo do tempo [persistentemente acima do limite superior do normal ou progressivamente em elevação] em conjunto com os fatores modificáveis (fósforo, cálcio e vitamina D séricos). Existe uma tendência a reconhecer que a elevada ingestão de fósforo nem sempre resulta

em hiperfosfatemia, principalmente nos estágios não dialíticos da DRC, mas pode agravar o HPTS.

O controle da elevação do PTH se faz necessário pela sua associação com morbidade e mortalidade e deve passar antes pelo controle da ingestão de fósforo (observando-se a relação ingestão fósforo/proteína), correção da hipocalcemia, correção da hiperfosfatemia com quelantes e reposição de vitamina D<sup>1,33</sup>. Não controlado o PTH com as medidas acima, pode-se considerar o uso de calcitriol ou análogos da vitamina D (paricalcitol ou alfacalcidol), principalmente nos estágios 4-5 da DRC. O risco da hipercalemia<sup>1,34,35</sup> e possível progressão da DRC<sup>1</sup> são fatores limitantes para o uso rotineiro, uma vez que as publicações disponíveis não mostram benefícios em desfechos duros de mortalidade e hospitalização, mas apenas no controle bioquímico e histológico<sup>11,35,36</sup>.

Não existe consenso sobre o nível sérico adequado ou tóxico do 25(OH)D. Entretanto, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e a Sociedade Americana de Endocrinologia são unânimes em afirmar que, na DRC, independentemente do estágio, deve estar acima de 30 ng/mL e menor que 100 ng/mL.

A decisão de medir, quando e com que frequência medir e quanto ao nível sérico necessário deve ser individualizada conforme a condição dos demais biomarcadores do DMO-DRC. Existe associação demonstrada entre a deficiência de 25(OH)D (< 10 ou 15 ng/mL) com várias doenças<sup>37,38</sup> e, na DRC, com a mortalidade<sup>39</sup>. Entretanto, não existe publicação mostrando que a repleção de calcidiol a um determinado nível a reduz. Desde o KDIGO 2009<sup>14</sup>, apenas um estudo randomizado e controlado foi reportado, de Oksa e col.<sup>40</sup>, avaliando a suplementação de colecalciferol em doses alta (80.000 UI/mês) e baixa (20.000 UI/mês) em pacientes adultos com DRC estágio 2-4, mostrando o aumento do nível sérico em ambos os grupos, maior no grupo de alta dose. Contudo, o PTH não diferiu significativamente entre eles.

Não se recomenda a dosagem sérica rotineira do calcitriol, uma vez que os ensaios de análise não estão completamente padronizados, a meia-vida é curta, as medidas podem ser artificialmente alteradas pela oferta de calcitriol e análogos da vitamina D exógenos, e não há dados indicando que sua medida ajuda na definição terapêutica ou prediz desfechos clínicos<sup>14</sup>.

Finalmente, não existem evidências suficientes, até a presente data, que justifiquem a dosagem sérica de outros biomarcadores, como esclerostina, FGF-23,

klotho, CTX, P1NP, de forma rotineira, no manejo do DMO-DRC.

## REFERÊNCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Jul;7(1):1-59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
2. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, Jackman LA, Radcliffe JS, Trevino LL, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Feb;6(2):257-64. <https://doi.org/10.2215/CJN.05040610>
3. Viaene L, Meijers B, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Daytime rhythm and treatment-related fluctuations of serum phosphorus concentration in dialysis patients. *Am J Nephrol*. 2012;35(3):242-8. <https://doi.org/10.1159/000336308>
4. Dario KA, Dalboni MA, da Silva BC, Martins CSW, de Araujo LKRP, Elias RM, et al. Predialysis serum phosphate levels according to hemodialysis shift: circadian rhythm matters. *Hemodial Int*. 2021 Jan;25(1):134-6. <https://doi.org/10.1111/hdi.12882>
5. Block GA, Kilpatrick RD, Lowe KA, Wang W, Danese MD. CKD-mineral and bone disorder and risk of death and cardiovascular hospitalization in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Dec;8(12):2132-40. <https://doi.org/10.2215/CJN.04260413>
6. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.
7. EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Druke TB, Floege J, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 27;367(26):2482-94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205624>
8. Baird GS. Ionized calcium. *Clin Chim Acta*. 2011 Apr 11;412(9-10):696-701. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.01.004>
9. Szyfelbein SK, Drop LJ, Martyn JA. Persistent ionized hypocalcemia in patients during resuscitation and recovery phases of body burns. *Crit Care Med*. 1981 Jun;9(6):454-8. <https://doi.org/10.1097/00003246-198106000-00004>
10. Drop LJ, Laver MB. Low plasma ionized calcium and response to calcium therapy in critically ill man. *Anesthesiology*. 1975 Sep;43(3):300-6. <https://doi.org/10.1097/0000542-197509000-00005>
11. Zaloga GP, Chernow B, Cook D, Snyder R, Clapper M, O'Brian JT. Assessment of calcium homeostasis in the critically ill surgical patient. The diagnostic pitfalls of the McLean-Hastings nomogram. *Ann Surg*. 1985 Nov;202(5):587-94. <https://doi.org/10.1097/0000658-198511000-00009>
12. Byrnes MC, Huynh K, Helmer SD, Stevens C, Dort JM, Smith RS. A comparison of corrected serum calcium levels to ionized calcium levels among critically ill surgical patients. *Am J Surg*. 2005 Mar;189(3):310-4. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2004.11.017>
13. Mir AA, Goyal B, Datta SK, Ikkurthi S, Pal A. Comparison between measured and calculated free calcium values at different serum albumin concentrations. *J Lab Physicians*. 2016 Jul-Dec;8(2):71-6. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.180785>
14. 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 Aug;(113):S1-130. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.188>
15. Karohl C, Paschoal J de P, de Castro MCM, Elias RM, Abensur H, Romão Jr JE, et al. Effects of bone remodelling on calcium

- mass transfer during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Apr;25(4):1244-51. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp597>
16. Ok E, Asci G, Bayraktaroglu S, Toz H, Ozkahya M, Yilmaz M, et al. Reduction of dialysate calcium level reduces progression of coronary artery calcification and improves low bone turnover in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Aug;27(8):2475-86. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015030268>
  17. 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 Oct;41(4):698-703. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.06.014>
  18. Fernandez-Martin JL, Martinez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, London G, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Sep;30(9):1542-51. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv099>
  19. Connolly GM, Cunningham R, McNamee PT, Young IS, Maxwell AP. Elevated serum phosphate predicts mortality in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2009 Apr 15;87(7):1040-4. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31819cd122>
  20. Eddington H, Hoefield R, Sinha S, Chrysochou C, Lane B, Foley RN, et al. Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Dec;5(12):2251-7. <https://doi.org/10.2215/CJN.00810110>
  21. Fouque D, Roth H, Pelletier S, London GM, Hannedouche T, Jean G, et al. Control of mineral metabolism and bone disease in haemodialysis patients: which optimal targets? *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Feb;28(2):360-7. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs404>
  22. Fukagawa M, Kido R, Komaba H, Onishi Y, Yamaguchi T, Hasegawa T, et al. Abnormal mineral metabolism and mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: evidence from marginal structural models used to adjust for time-dependent confounding. *Am J Kidney Dis.* 2014 Jun 1;63(6):P979-87. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.08.011>
  23. Lacson Jr E, Wang W, Hakim RM, Teng M, Lazarus JM. Associates of mortality and hospitalization in hemodialysis: potentially actionable laboratory variables and vascular access. *Am J Kidney Dis.* 2009 Jan 1;53(1):P79-90. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.07.031>
  24. McGovern AP, de Lusignan S, van Vlymen J, Liyanage H, Tomson CR, Gallagher H, et al. Serum phosphate as a risk factor for cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: a large community based cohort study. *PLoS One.* 2013 Sep 10;8(9):e74996. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074996>
  25. Moore J, Tomson CRV, Savage MT, Borrows R, Ferro CJ. Serum phosphate and calcium concentrations are associated with reduced patient survival following kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2011 May-Jun;25(3):406-16. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2010.01292.x>
  26. Nakai S, Akiba T, Kazama J, Yokoyama K, Fukagawa M, Tominaga Y, et al. Effects of serum calcium, phosphorus, and intact parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial.* 2008 Feb;12(1):49-54. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2007.00540.x>
  27. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008 Sep 1;52(3):P519-30. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.020>
  28. Blayney MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Bommer J, Piera L, Saito A, et al. High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney Int.* 2008 Sep 1;74(5):P655-63. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.248>
  29. Fletcher S, Jones RG, Rayner HC, Harnden P, Hordon LD, Aaron JE, et al. Assessment of renal osteodystrophy in dialysis patients: use of bone alkaline phosphatase, bone mineral density and parathyroid ultrasound in comparison with bone histology. *Nephron.* 1997;75(4):412-9. <https://doi.org/10.1159/000189578>
  30. Ureña P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1996 Mar;7(3):506-12. <https://doi.org/10.1681/ASN.V73506>
  31. Couttenye MM, D'Haese PC, Van Hoof VO, Lemoiatou E, Goodman W, Verpooten GA, et al. Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1996 Jun;11(6):1065-72.
  32. Lehmann G, Ott U, Kaemmerer D, Schuetz J, Wolf G. Bone histomorphometry and biochemical markers of bone turnover in patients with chronic kidney disease stages 3 - 5. *Clin Nephrol.* 2008 Oct;70(4):296-305. <https://doi.org/10.5414/cnp70296>
  33. Moe SM, Saifullah A, LaClair RE, Usman SA, Yu Z. A randomized trial of cholecalciferol versus doxercalciferol for lowering parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Feb;5(2):299-306. <https://doi.org/10.2215/CJN.07131009>
  34. Coburn JW, Maung HM, Elangovan L, Germain MJ, Lindberg JS, Sprague SM, et al. Doxercalciferol safely suppresses PTH levels in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis.* 2004 May 1;43(5):P877-90. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.01.012>
  35. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN, Brown CB, Juttman JR, Jordans JG, et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ.* 1995 Feb 11;310(6976):358-63. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6976.358>
  36. Wang AY-M, Fang F, Chan J, Wen Y-Y, Qing S, Chan IH-S, et al. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD—the OPERA trial. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Jan;25(1):175-86. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013010103>
  37. Holick MF. Vitamin D for health and in chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2005 Jul-Aug;18(4):266-75. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2005.18402.x>
  38. Hollis BW, Wagner CL. Normal serum vitamin D levels. *N Engl J Med.* 2005 Feb 3;352(5):515-6; <https://doi.org/10.1056/NEJM200502033520521>
  39. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007 Oct 2;72(8):P1004-13.
  40. Oksa A, Špustová V, Krivosíková Z, Gazdíková K, Fedelesová V, Lajdová I, et al. Effects of long-term cholecalciferol supplementation on mineral metabolism and calciotropic hormones in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2008;31(5):322-9. <https://doi.org/10.1159/000157177>