

CKD-MBD in Peritoneal Dialysis

In depth review

Anna Rachele Rocca, Tania Gnerre Musto, Sandro Mazzaferro

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari Respiratorie Nefrologiche Anestetiche e Geriatriche.
Sapienza Università di Roma



Anna Rachele
Rocca

Corrispondenza a:

Anna Rachele Rocca
Dipartimento di Scienze Cardiovascolari Respiratorie Nefrologiche Anestetiche e Geriatriche.
Sapienza Università di Roma
Viale del Policlinico 155
00100 Roma, Italia
Tel/Fax 0649974293
E-mail: racheleroc@gmail.com

ABSTRACT

La CKD-MBD definisce un disordine sistematico del metabolismo minerale ed osseo secondario alla CKD. La rilevanza clinica di tale sindrome ha portato ad identificare i target biochimici da raggiungere al fine di migliorare l'outcome del paziente. Tuttavia nella maggior parte dei pazienti, sia in trattamento emodialitico (HD) che in dialisi peritoneale (DP), tali target non vengono raggiunti. L'iperfosforemia è un predittore di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause. In DP la rimozione del fosforo (P) avviene sia tramite diffusione che convezione, con un contributo dell'ultrafiltrazione pari a circa l'11%. La clearance del P è tempo dipendente, con differenze tra CAPD e APD e in base alle caratteristiche di trasporto della membrana. La funzione renale residua svolge un ruolo fondamentale nel bilancio del P in questi pazienti. La clearance del calcio (Ca) in DP dipende dai livelli di calcemia, dalla concentrazione di calcio nel dialisato e dall'ultrafiltrazione. Bilanci di Ca positivi favoriscono l'insorgenza di malattia adinamica dell'osso. Diverse sostanze prodotte dall'osso, alcune delle quali con azione di tipo ormonale, hanno gettato nuova luce sull'asse osso-sistema cardiovascolare. Le funzioni ormonali dell'osso sono verosimilmente correlate con le lesioni istologiche che si sviluppano in corso di insufficienza renale cronica. I dati recenti mostrano differenze meno evidenti rispetto al passato tra i quadri istomorfometrici dell'osso nei pazienti in HD rispetto ai pazienti in PD. Tuttavia in questi ultimi pazienti sembra esserci un minor numero di eventi fratturativi, probabilmente per la differente qualità dell'osso.

PAROLE CHIAVE: CKD-MBD, dialisi peritoneale, calcio, fosforo, malattia adinamica dell'osso.

ABSTRACT

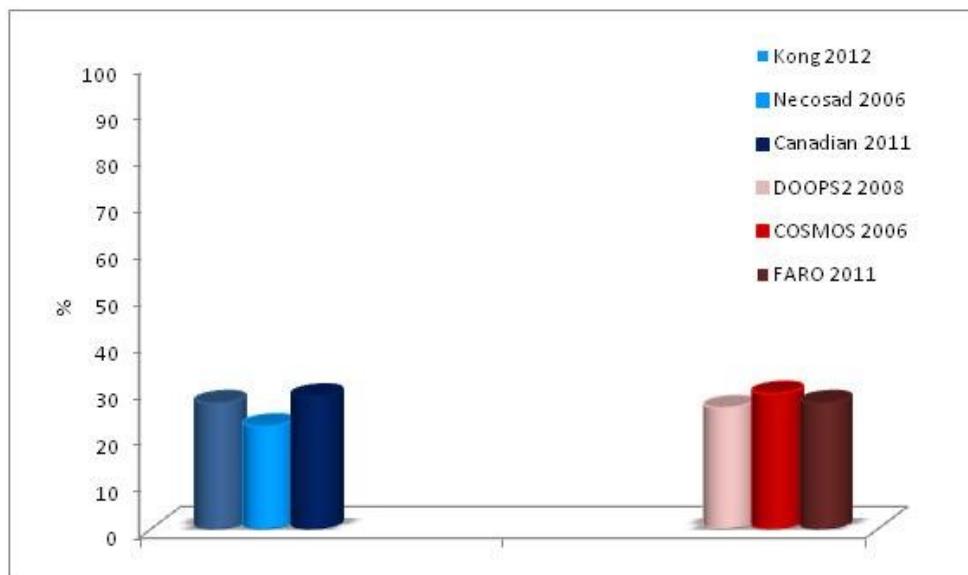
CKD-MBD is a systemic disorder of the mineral and bone metabolism as a result of CKD. The clinical relevance of this syndrome has led to the identification of the biochemical targets to be achieved in order to improve the outcome of the patient. However, in hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (DP) patients, these targets are not reached. Hyperphosphatemia is a predictor of cardiovascular and all-cause mortality. In DP the removal of phosphorus (P) occurs by diffusion and convection, with a contribution of ultrafiltration of about 11%. P clearance is time dependent, with differences between CAPD and APD and depending on membrane transport characteristics. Residual renal function plays a key role in the P balance. Calcium (Ca) clearance in PD depends on the calcium levels, calcium concentration in dialysate and ultrafiltration. Positive Ca balance brings to Adynamic Bone Disease. Several bone-derived substances, some of them with hormonal action, have shed new light on the bone- cardiac axis. The hormonal functions of bone are likely to be related to histological lesions that develop during chronic renal failure. Compared to the past, recent data show less obvious differences in bone histomorphometry parameters between HD patients and PD patients. However, in PD patients fewer fractures are reported, probably due to different bone quality.

KEYWORDS: CKD-MBD, peritoneal dialysis, calcium, phosphorus, Adynamic Bone Disease.

Nel corso degli ultimi anni numerose evidenze scientifiche hanno mostrato una stretta correlazione tra i disordini del metabolismo minerale, le anomalie ossee, le calcificazioni extrascheletriche e l'aumento della morbilità e mortalità nei pazienti con malattia renale cronica (1). La tradizionale definizione di osteodistrofia renale non esprimeva in maniera completa questa sindrome complessa che invece è stata riconosciuta tale e ha preso il nome di CKD-Mineral Bone Disorders (Madrid 2005). Pertanto il termine CKD-MBD definisce un disordine sistematico del metabolismo minerale ed osseo dovuto alla malattia renale cronica che si manifesta in presenza di una sola o una combinazione delle seguenti condizioni: alterazioni dei parametri di laboratorio (calcemia, fosforemia, PTH, vitamina D); anomalie nel turnover, nella mineralizzazione, nel volume, nella crescita lineare o nella resistenza dell'osso; calcificazioni vascolari o dei tessuti molli (2).

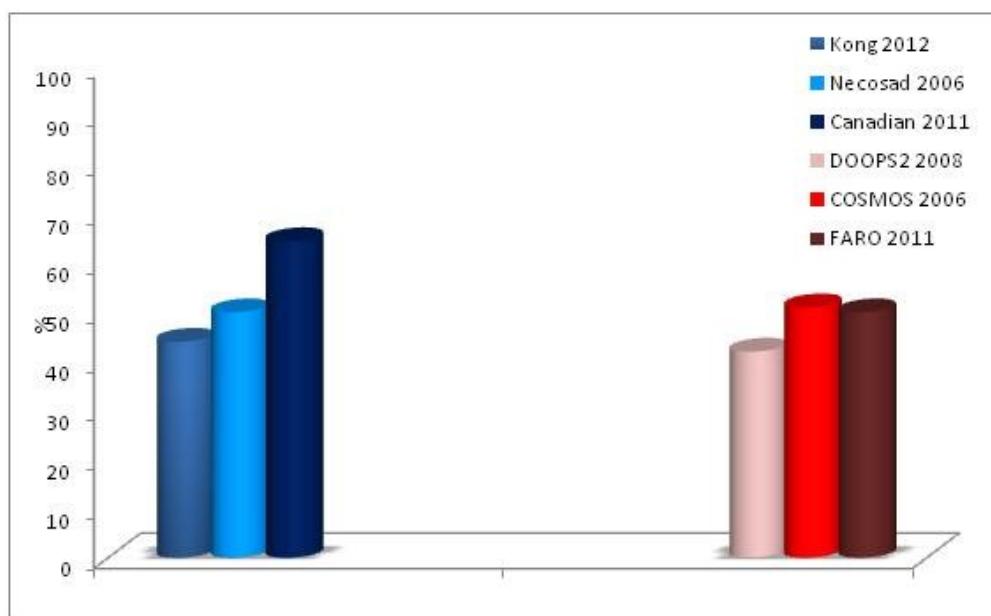
La rilevanza clinica di tale sindrome ha portato ad identificare target biochimici da raggiungere al fine di migliorare l'outcome del paziente (2). Tuttavia nella maggior parte dei pazienti in trattamento dialitico i target terapeutici proposti dalle linee guida KDIGO del 2009 per i valori di calcemia, fosforemia e PTH non vengono raggiunti. Infatti, sia in emodialisi (HD) che in dialisi peritoneale (DP) meno del 30% dei pazienti raggiunge il target proposto per i valori di PTH (Figura 1) e solo il 50% quello proposto per la fosforemia (Figura 2); il 40% dei pazienti in DP raggiunge valori ottimali per la calcemia contro il 50% dei pazienti in HD (Figura 3) (3–8). Questi dati sono confermati in un lavoro di Noordzij in cui sono stati valutati 586 pazienti in DP e 1043 pazienti in HD dal 1997 al 2004. In questo studio solo il 20% delle due popolazioni raggiungeva il target terapeutico per il PTH, una percentuale maggiore di pazienti in HD raggiungeva il target terapeutico per la calcemia (40% rispetto al 29% dei pazienti in DP), viceversa per la fosforemia (50% dei pazienti in peritoneale, 39% dei pazienti in HD) (9).

Figura 1



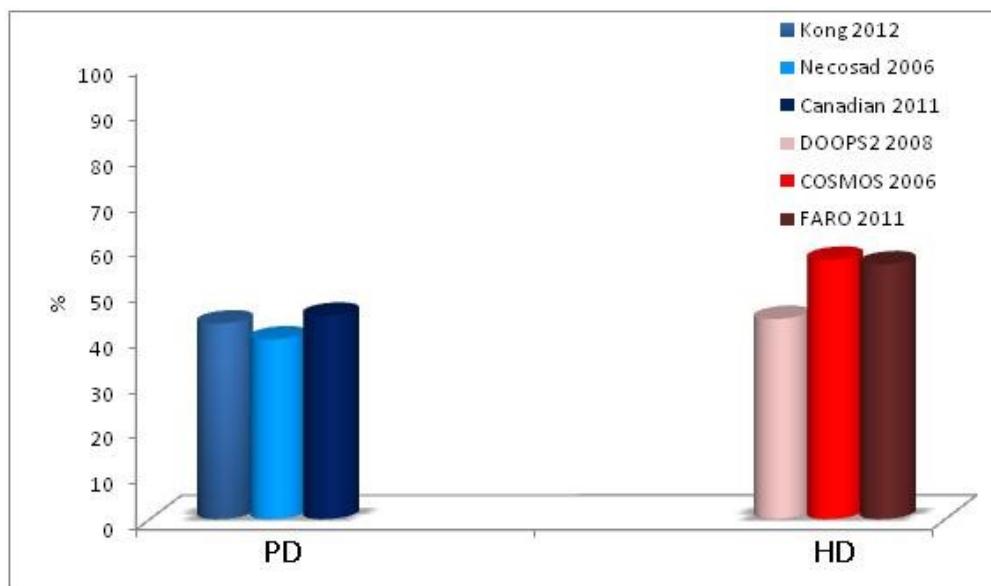
Raggiungimento dei target terapeutici proposti dalle linee guida KDIGO per i valori di PTH nella popolazione di pazienti in DP (Kong, Necosad e Canadian study) e nella popolazione di pazienti in HD (DOOPS, COSMOS, FARO).

Figura 2



Raggiungimento dei target terapeutici proposti dalle linee guida KDIGO per i valori di fosforemia nella popolazione di pazienti in DP (Kong, Necosad e Canadian study) e nella popolazione di pazienti in HD (DOOPS, COSMOS, FARO).

Figura 3



Raggiungimento dei target terapeutici proposti dalle linee guida KDIGO per i valori di Calcemia nella popolazione di pazienti in DP (Kong, Necosad e Canadian study) e nella popolazione di pazienti in HD (DOOPS, COSMOS, FARO).

Controllo del Fosforo

Il controllo della fosforemia rappresenta uno dei cardini nella terapia della CKD-MBD per l'evidenza che ha l'iperfosforemia come predittore di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause (10). Il contenuto totale di fosforo (P) nell'organismo ammonta a circa 700 g, di cui l'85% è localizzato nell'osso e nei denti come idrossiapatite, il 14% è intracellulare sotto forma principalmente di P

organico e meno dell'1% è presente in ambiente extracellulare come P inorganico. Proprio quest'ultima frazione è quella su cui agisce nell'immediato il trattamento dialitico. Il quantitativo totale di P introdotto con la dieta è pari a circa 1000 mg/die, di cui il 50-70% viene assorbito dall'intestino (circa 600 mg). In HD la rimozione ammonta a circa 800 mg a seduta pari pertanto a 2400 mg a settimana. In DP vi è una rimozione giornaliera di circa 300-400 mg, con una rimozione settimanale pertanto sovrapponibile all'HD. In entrambi i casi tuttavia la terapia dialitica standard non è in grado di rimuovere efficacemente il quantitativo di fosfato introdotto con la dieta. Il controllo dell'iperfosforemia inoltre è reso ancor più difficoltoso dalla scarsa compliance del paziente ad una dieta a basso contenuto di P e dagli effetti collaterali legati all'utilizzo dei chelanti (11-13).

In DP la rimozione del P avviene sia tramite diffusione che tramite convezione. Il P, essendo circondato da un layer di acqua, si comporta come una molecola di dimensioni maggiori. In un lavoro del 2009 che aveva lo scopo di valutare il contributo relativo dell'ultrafiltrazione sulla rimozione del P in 28 pazienti in CAPD si concludeva che il suo contributo era pari all'11% (14). La clearance del P in DP è tempo dipendente, presenta dunque delle differenze tra la CAPD e l'APD ed è dipendente dalle caratteristiche di trasporto della membrana. Volendo pertanto valutare la rimozione di P in rapporto alle caratteristiche di trasporto della membrana, i pazienti alto-trasportatori presentano valori di Kt/V, di CL della creatinina e di Cl peritoneale di fosfato più alti rispetto ai bassi- e medio-bassi trasportatori, per i quali la CAPD è associata con una clearance del P maggiore (15-17) La funzione renale residua è fondamentale nel mantenere i livelli sierici di P nei pazienti in DP. Già nel 1998 Messa sottolineava che nei pazienti in CAPD la rimozione totale di P si giova di una quota del 40% derivante dall'escrezione urinaria. Quest'ultima inoltre è correlata in modo lineare con i valori di filtrato glomerulare (13, 18, 19). Tipicamente nel paziente in DP si assiste ad una progressiva riduzione della clearance renale della creatinina e del P, compensata solo parzialmente nel breve tempo con un incremento della clearance peritoneale (20).

Controllo del Calcio

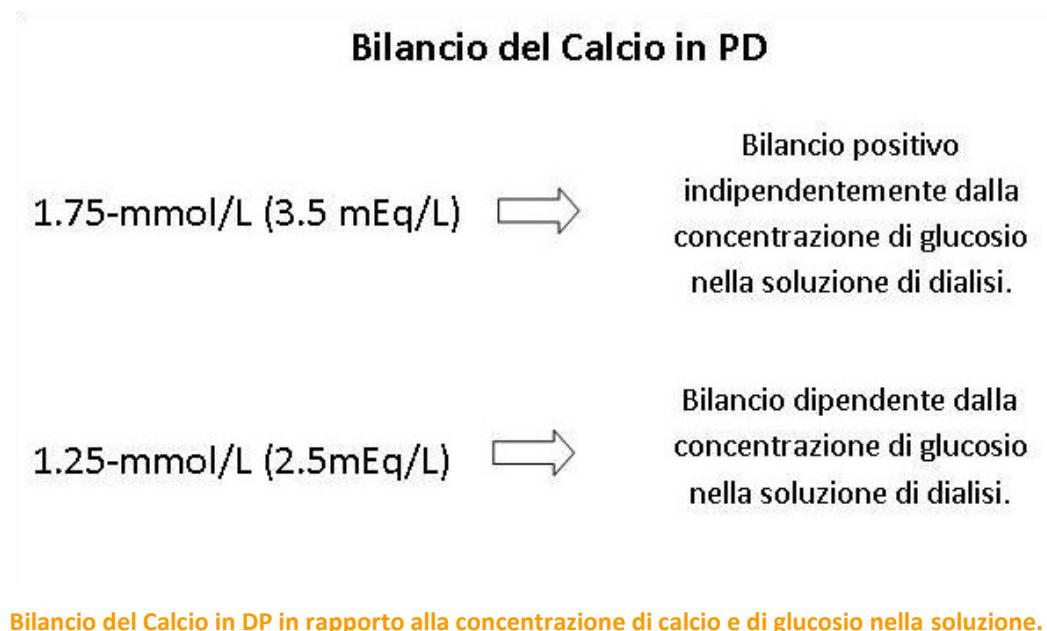
Le soluzioni di DP contengono una concentrazione di Ca pari a 1.75 mmol/L oppure 1.25 mmol/L, a differenza dell'HD non esistono soluzioni a concentrazione intermedia (1.5mmol/L) (Tabella 1).

Tabella 1

HD	DP
Trattamento extracorporeo	Trattamento intracorporeo
Membrana: Filtro esterno-membrana semipermeabile	Membrana: Peritoneo
Ritmo: trisettimanale	Ritmo: Giornaliero
No diuresi residua	Diuresi
Concentrazione di Calcio nelle soluzioni di HD: 1.75 mmol/L, 1.5 mmol/L or 1.25mmol/L	Concentrazione di Calcio nelle soluzioni di DP : 1.75 mmol/L or 1.25 mmol/L

Principali differenze tra emodialisi e dialisi peritoneale

Il bilancio di Ca in DP avviene, al pari del P, tramite meccanismi di diffusione e convezione. Pertanto il flusso netto di calcio attraverso la membrana peritoneale dipenderà dai livelli di calcemia del paziente, dalla concentrazione di calcio nel dialisato e dall'ultrafiltrazione netta. Per quanto riguarda il meccanismo di diffusione, la quota di Ca plasmatica che diffonde attraverso la membrana è quella ionizzata; utilizzando soluzioni di DP con concentrazioni di calcio di 1.75 mmol/L si avrà un bilancio di Ca positivo indipendentemente dalla concentrazione di glucosio utilizzato; con concentrazioni di Ca nella soluzione peritoneale di 1.25 mmol/L, il bilancio di calcio dipenderà invece dalla concentrazione di glucosio (21) (Figura 4). Occorre, tuttavia, considerare anche la quota convettiva, a parità di concentrazioni di calcio nel liquido di dialisi, si avranno bilanci differenti in base all'ultrafiltrazione (1L di ultrafiltrato rimuove circa 1.25-1.5 mmol di Calcio) (22, 23). L'eventuale assunzione di chelanti il P contenenti calcio e il deficit di vitamina D possono inoltre contribuire a determinare un bilancio di Ca positivo in questi pazienti. Bilanci di Ca positivi determinano la conseguente soppressione dei livelli di PTH. Questo, in associazione ad altri fattori, potrebbe favorire l'insorgenza di Adynamic Bone Disease che, in effetti, in DP sembra avere una prevalenza maggiore rispetto all'HD (24). Sulla scorta di quanto detto finora si potrebbe concludere che concentrazioni più basse di Ca nelle soluzioni di DP potrebbero essere utili ad evitare un bilancio di Ca costantemente positivo e la conseguente soppressione del PTH. La scelta della concentrazione di Ca nel dialisato dunque dovrebbe essere personalizzata tenendo conto di un'ampia serie di variabili tra cui l'età del paziente, l'intake dietetico, la calcemia, i livelli di paratormone, l'eventuale assunzione di chelanti il P a base di calcio e il concomitante utilizzo di vitamina D. Rispetto alla concentrazione di calcio nel dialisato le linee guida KDIGO del 2009 raccomandano l'utilizzo di sacche a concentrazione di 1.25 mmol/L salvo eccezioni che andranno valutate in relazione al singolo paziente (2).

Figura 4

Vitamina D

Per quanto riguarda il ruolo della vitamina D possiamo affermare che il 92% dei pazienti in DP presenta concentrazioni inferiori a 15 ng/ml e che il 50% di essi presenta valori addirittura inferiori a 5 ng/ml. Nel paziente in DP i livelli sierici di vitamina D appaiono mediamente inferiori rispetto a

quelli dei pazienti in HD. Questo in parte potrebbe essere dovuto ad una perdita attraverso il dialisato della proteina di trasporto. Occorre sottolineare che il deficit di vitamina D che si riscontra nei pazienti in DP risulta associato ad una maggiore mortalità (25, 26). In uno studio di Wang del 2008 sono state valutate le concentrazioni di 25 (OH) vitamina D in 230 pazienti prevalenti in DP che sono stati poi seguiti prospetticamente per tre anni. La concentrazione sierica media di 25 (OH) vitamina D era al di sotto dei target raccomandati dalle linee guida KDIGO nell'87% dei casi, e si associano ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari (27).

Osso-sistema cardiovascolare

Diverse sostanze prodotte dall'osso, alcune delle quali con azione chiaramente di tipo ormonale, hanno gettato nuova luce sull'asse osso-sistema cardiovascolare. Un alterato equilibrio di questi fattori umorali appare non solo correlato epidemiologicamente alla morbilità e mortalità cardiovascolare ma sembra avere un ruolo causale, soprattutto nel paziente con malattia renale cronica. L'FGF23, un ormone prodotto principalmente dagli osteociti per regolare il metabolismo del P e della vitamina D, aumenta esponenzialmente nel paziente con insufficienza renale cronica ed è associato allo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra. Infatti, l'FGF23 che aumenta nell'insufficienza renale cronica principalmente ed apparentemente per riequilibrare i livelli circolanti di P e vitamina D, può attivare uno specifico recettore nei miocardiociti responsabile dell'induzione di ipertrofia miocardica. La sclerostina e il DKK1, anche essi secreti principalmente dagli osteociti, sono inibitori della via metabolica Wnt, che a livello osseo regola la attivazione degli osteoblasti. Questa stessa via metabolica, se alterata dall'uremia potrebbe essere coinvolta non solamente nella patologia ossea ma anche in quella vascolare dove, è ormai noto, cellule simil-osteobaltiche governano il processo di calcificazione patologica dei vasi tipica dell'uremia. L'Osteocalcina prodotta dagli osteoblasti e rilasciata dall'osso mineralizzato durante il processo di riassorbimento contribuisce al deficit insulinico ed all'insulino-resistenza. L'insieme di questi fattori umorali prodotti dall'osso evidenziano il dialogo ormonale esistente tra il rene e l'osso e tra l'osso ed il sistema vascolare. Il disturbo di questo dialogo che apparentemente caratterizza l'insufficienza renale cronica contribuisce a spiegare la gravità della patologia cardiovascolare oggi riconosciuta nei nefropatici. Inoltre, l'identificazione dei fattori che regolano la produzione e la secrezione di queste sostanze potrebbe aprire nuovi scenari terapeutici (28).

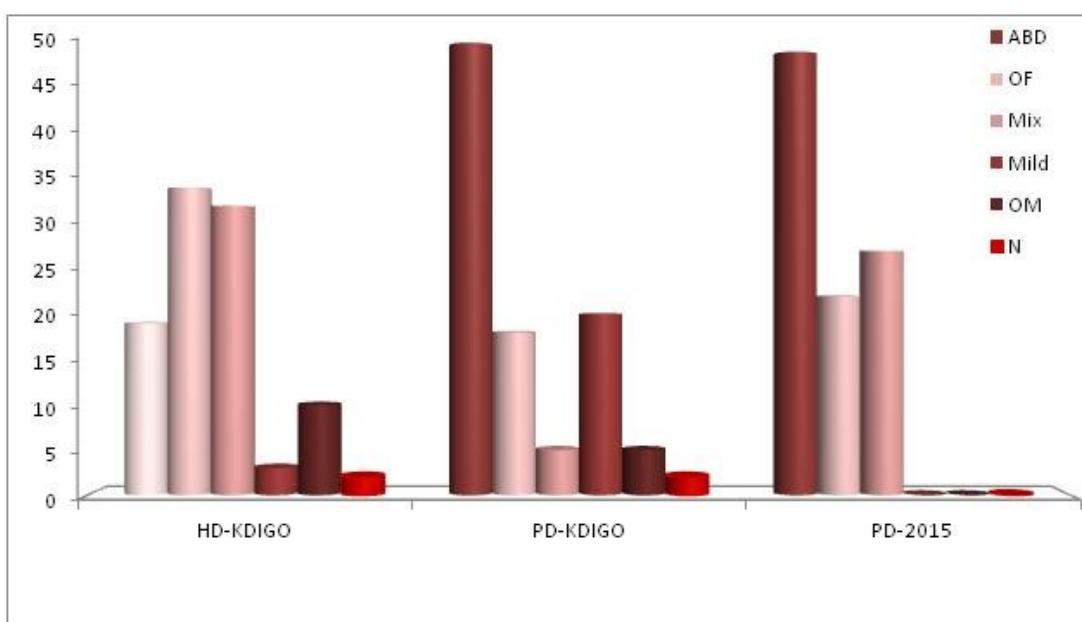
E' importante sottolineare che le funzioni ormonali dell'osso sono verosimilmente correlate con le lesioni istologiche che si sviluppano in corso di insufficienza renale cronica. Inoltre, lo studio dei tipi di osteodistrofia renale nella popolazione dialitica, rivela una maggiore prevalenza di osso adinamico in DP (50% contro un 20% dei pazienti in HD). Nei pazienti in HD, invece, prevalgono l'osteite fibrosa e la osteodistrofia uremica mista. E' interessante sottolineare che nel corso degli anni si è registrata una variazione nella prevalenza dei diversi quadri di osteodistrofia renale, verosimilmente in rapporto a diverse strategie terapeutiche. In effetti, negli anni successivi al 1995, è descritto un progressivo aumento di incidenza dell'osteite fibrosa e della malattia adinamica. Questo dato, insieme all'introduzione di nuovi farmaci ed all'aumentata attenzione al problema della CKD-MBD, sottolinea chiaramente come i cambiamenti di terapia possono influenzare il tipo di osteodistrofia renale. Inoltre, oggi sappiamo che le differenti osteopatie uremiche influenzano l'equilibrio metabolico e la gravità clinica della CKD-MBD. Infatti, le condizioni di turnover troppo elevato o troppo basso vengono associate con una maggiore mortalità (2).

Poiché la diagnosi istologica dei tipi di ODR e le relative misurazioni istomorfometriche sono costose in termini di tempo, complesse per la presenza di numerosi parametri di misurazione e pertanto non corrispondenti facilmente agli aspetti clinici (fratture) ed alle relative scelte

terapeutiche, è stato di recente proposto un nuovo sistema di classificazione della ODR che punta a sottolineare il ruolo principale di tre parametri: turnover, mineralizzazione e volume (cosiddetta classificazione TMV). La vecchia e la nuova classificazione purtroppo non sono direttamente confrontabili ed è prevedibile che la vecchia rimanga appannaggio dei centri di ricerca, mentre la seconda possa trovare una più ampia applicazione. In base alla nuova classificazione l'Osteomalacia si colloca nell'ambito delle patologie con Turnover basso, Mineralizzazione anormale e Volume normale o ridotto; la malattia adinamica dell'osso nell'ambito delle patologie con Turnover basso, mineralizzazione normale e Volume ridotto ma anche normale; la malattia ossea legata all'iperparatiroidismo lieve nell'ambito di patologie con Turnover medio-alto, Mineralizzazione normale e Volume osseo per lo più normale o ridotto; l'osteodistrofia uremica a prevalente iperparatiroidismo con osteite fibrosa nell'ambito delle patologie a Turnover elevato, Mineralizzazione anormale e Volume aumentato; ed infine il quadro misto nell'ambito del Turnover normale-alto, Mineralizzazione poco anormale ed il Volume per lo più normale (2).

In uno studio di Malluche, che per primo ha valutato la prevalenza di ODR tenendo conto della nuova classificazione, il 58% dei pazienti presentava un basso turnover, il 18% un turnover normale e il 24% un alto turnover, senza differenze significative dovute al sesso o alla patologia diabetica. Un difetto di mineralizzazione era evidente solamente in 21/630 pazienti, mentre il volume osseo era normale, basso o alto con uguale frequenza. Tale studio pertanto ha mostrato come la patologia ossea a basso turnover e normale mineralizzazione rappresenti la lesione ossea più frequente nei pazienti in trattamento emodialitico. Sfortunatamente il sottogruppo di pazienti in DP non è stato analizzato separatamente (29). Per i pazienti in DP i dati istologici ossei sono assai limitati e più in generale è limitata la valutazione della CKD-MBD. Il lavoro di de Oliveira è tra i pochi ad includere il pattern istomorfometrico dell'osso. Lo studio ha incluso 41 pazienti in trattamento dialitico peritoneale; la maggioranza di pazienti utilizzava soluzioni di DP ad alto contenuto di calcio (1.75 mmol/L). Dal punto di vista laboratoristico, i valori di fosforemia calcio ionizzato e PTHi rientravano nei target K/DOQI nel 46.3%, 65.9% e nel 70.7% dei casi rispettivamente. Dal punto di vista dell'istologia ossea la malattia adinamica era riscontrata in circa la metà dei pazienti studiati; il 27% presentava una osteodistrofia uremica mista e il 22% una osteite fibrosa (24). Pertanto volendo paragonare i dati istologici ottenuti da de Oliveira con quelli riportati dalle linee guida KDIGO del 2009 per i pazienti in DP, possiamo osservare una percentuale stabile di pazienti con osso adinamico, che rappresentano ancora la maggioranza dei casi osservati; una percentuale lievemente aumentata di pazienti con osteite fibrosa ed un incremento dal 5 al 30% dei pazienti con osteodistrofia uremica mista (Figura 5). Analizzando separatamente i soggetti diabetici e quelli non diabetici, la prevalenza di ABD era del 77.7% nella prima casistica e del 26% nella seconda, dove prevaleva l'osteite fibrosa. Questi risultati, seppure relativi a pochi pazienti, riportano in campo il ruolo del diabete nella comparsa di osso adinamico (24). Più in generale si può notare che i dati disponibili, seppure quantitativamente limitati, evidenziano che la principale lesione ossea dei pazienti sia in HD che in DP è rappresentata oggi dal basso turnover.

Figura 5



Prevalenza dei diversi quadri di osteodistrofia renale nella popolazione di pazienti in HD e in DP riportati dalle linee guida KDIGO e dallo studio di de Oliveira.

Oltre all'istologia, dal punto di vista clinico è importante considerare il rischio di fratture che, specificatamente per quella dell'anca, mostra un progressivo aumento nei pazienti in trattamento dialitico. I dati provenienti dal United States Renal Data System mostrano come dal 1992 al 2009 si sia assistito ad un progressivo aumento dei casi di frattura dell'anca nei pazienti in dialisi, soprattutto in quelli in HD. Il rischio fratturativo risulta aumentato anche dopo aggiustamento per i comuni fattori di rischio di fragilità ossea (30). Questi dati trovano conferma in un più recente lavoro del 2014 che valuta 64124 pazienti in dialisi. L'incidenza di frattura dell'anca risulta essere di 13.6/1000 pazienti anno in HD contro un 6.25/1000 pazienti anno in DP. Nonostante i dati recenti mostrano differenze meno evidenti rispetto al passato tra i quadri istologici dell'osso nei pazienti in HD rispetto ai pazienti in DP, in cui il diabete potrebbe avere un ruolo rilevante nella patologia ossea a basso turnover, vi è una differente prevalenza di eventi fratturativi. Questo potrebbe essere conseguenza di differenze nella qualità dell'osso (31). In effetti, in un lavoro di Pelletier del 2012 su 56 pazienti in HD, 23 pazienti in DP e 79 controlli sani, la tomografia computerizzata quantitativa ad alta risoluzione ha mostrato una densità minerale ossea inferiore nei pazienti in HD (32, 33).

I dati recenti mostrano differenze meno evidenti rispetto al passato tra i quadri istomorfometrici dell'osso nei pazienti in emodialisi rispetto ai pazienti in dialisi peritoneale, in cui il diabete potrebbe avere un ruolo rilevante nella patologia ossea a basso turnover. Tuttavia nei pazienti in dialisi peritoneale sembra esserci un minor numero di eventi fratturativi, probabilmente per la differente qualità dell'osso. In maniera simile all'emodialisi, anche nei pazienti in dialisi peritoneale la prevalenza delle calcificazioni cardiovascolari è significativa ed esse appaiono correlate ad un aumentato rischio di mortalità. Le scelte terapeutiche dovrebbero essere adattate alle condizioni metaboliche dei singoli individui, basandosi sui parametri biochimici (Ca, P, PTH, fosfatasi alcalina) e di turnover osseo.

BIBLIOGRAFIA

1. Tartaglione L, Pasquali M, Rotondi S, Muci ML, Covic A, Mazzaferro S. Positioning novel biologicals in CKD-mineral and bone disorders. *J Nephrol.* 2017 May 24.
2. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) KDIGO 2017
3. Kong X et al, Mineral and bone disorder in Chinese dialysis patients: a multicenter study. *BMC Nephrol.* 2012, Sep21:113-116.
4. Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) Study Group. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005 Nov;46(5):925-32.
5. Soroka SD, Beard KM, Mendelsohn DC, Cournoyer SH, Da Roza GA, Geary DF. Mineral metabolism management in Canadian peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol.* 2011 May;75(5):410-5.
6. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, Young EW, Akizawa T, Akiba T, Pisoni RL, Robinson BM, Port FK. 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;52(3):519-30.
7. Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Zoccali C, London GM, Locatelli F, Ketteler M, Ferreira A, Covic A, Floege J, Górriz JL, Rutkowski B, Memmos DE, Verbeelen D, Tielemans C, Teplan V, Bos WJ, Nagy J, Kramar R, Goldsmith DJ, Martin PY, Wüthrich RP, Pavlovic D, Benedik M. Current management of secondary hyperparathyroidism: a multicenter observational study (COSMOS). *J Nephrol.* 2008 May-Jun;21(3):290-8.
8. Brancaccio D, Cozzolino M, Cannella G, Messa P, Bonomini M, Cancarini G, Caruso MR, Cascone C, Costanzo AM, di Luzio Paparatti U, Mazzaferro S; FARO Study Group. Secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients: results of the Italian FARO survey on treatment and mortality. *Blood Purif.* 2011;32(2):124-32.
9. Noordzij M, Korevaar JC, Bos WJ, Boeschoten EW, Dekker FW, Bossuyt PM, Krediet RT. Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk: peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Sep;21(9):2513-20.
10. Ansell D. Serum phosphate and outcomes in PD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Feb;22(2):667-8.
11. Ketteler M, Gross ML, Ritz E. Calcification and cardiovascular problems in renal failure. *Kidney Int Suppl.* 2005 Apr;(94):S120-7.
12. Evenepoel P, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Superior dialytic clearance of beta(2)-microglobulin and p-cresol by high-flux hemodialysis as compared to peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2006 Aug;70(4):794-9.
13. Messa P, Gropuzzo M, Cleva M, Boscutti G, Mioni G, Cruciani A, Mazzolini S, Malisan MR. Behaviour of phosphate removal with different dialysis schedules. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 Suppl 6:43-8.
14. Granja CA, Juergensen P, Finkelstein FO. Phosphate balance in peritoneal dialysis patients: role of ultrafiltration. *Contrib Nephrol.* 2009;163:198-205.
15. Virga G, La Milia V, Cancarini G, Sandrini M. A comparison between continuous ambulatory and automated peritoneal. *J Nephrol.* 2013 Nov-Dec;26 Suppl 21:140-58.
16. Badve SV, Zimmerman DL, Knoll GA, Burns KD, McCormick BB. Peritoneal phosphate clearance is influenced by peritoneal dialysis modality, independent of peritoneal transport characteristics. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Nov;3(6):1711-7.
17. Bernardo AP, Contesse SA, Bajos MA, Rodrigues A, Del Peso G, Ossorio M, Cabrita A, Selgas R. Peritoneal membrane phosphate transport status: a cornerstone in phosphate handling in peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Mar;6(3):591-7.
18. Wang AY. Cardiovascular risk factors in peritoneal dialysis patients revisited. *Perit Dial Int.* 2007 Jun;27 Suppl 2:S223-7.
19. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Removal of middle molecules and protein-bound solutes by peritoneal dialysis and relation with uremic symptoms. *Kidney Int.* 2003 Dec;64(6):2238-43.
20. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Time profiles of peritoneal and renal clearances of different uremic solutes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005 Sep;46(3):512-9.
21. Montenegro J, Saracho R, Aguirre R, Martinez I. Calcium mass transfer in CAPD: the role of convective transport. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8(11):1234-6.
22. Malberti F, Corradi B, Imbasciati E. Effect of CAPD and hemodialysis on parathyroid function. *Adv Perit Dial.* 1996;12:239-44.
23. Demirci MS, Ozkahya M, Asci G, Sevinc E, Yilmaz M, Demirci C, Toz H, Basci A, Ok E. The influence of dialysate calcium on progression of arterial stiffness in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2009 Feb;29 Suppl 2:S15-7.
24. de Oliveira RA et al. Peritoneal dialysis per se is a risk factor for sclerostin-associated adynamic bone disease. *Kidney Int.* 2015 May;87(5):1039-45.
25. Sahin G, Kirli I, Sirmagul B, Colak E, Yalcin AU. Loss via peritoneal fluid as a factor for low 25(OH)D3 level in peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2009 Dec;41(4):989-96.
26. Wang AY, Lam CW, Sanderson JE, Wang M, Chan IH, Lui SF, Sea MM, Woo J. Serum 25-hydroxyvitamin D status and cardiovascular outcomes in chronic peritoneal

- dialysis patients: a 3-y prospective cohort study. Am J Clin Nutr. 2008 Jun;87(6):1631-8.
27. Russo R, Ruospo M, Cozzolino M, De Nicola L, Icardi A, Paoletti E, Mazzaferro S Effects of vitamin D on parathyroid hormone and clinical outcomes in peritoneal dialysis: a narrative review.J Nephrol. 2014 Oct;27(5):483-94.
28. Vervloet MG, Massy ZA, Brandenburg VM, Mazzaferro S, Cozzolino M, Ureña-Torres P, Bover J, Goldsmith D for CKD-MBD Working Group of ERA-EDTA. Bone: a new endocrine organ at the heart of chronic kidney disease and mineral and bone disorders. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 May;2(5):427-36.
29. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. J Bone Miner Res. 2011 Jun;26(6):1368-76.
30. Mathew AT, Hazzan A, Jhaveri KD, Block GA, Chidella S, Rosen L, Wagner J, Fishbane S. Increasing hip fractures in patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis.Am J Nephrol. 2014;40(5):451-7.
31. Chen YJ, Kung PT, Wang YH, Huang CC, Hsu SC, Tsai WC, Hsu HC. Greater risk of hip fracture in hemodialysis than in peritoneal dialysis. Osteoporos Int. 2014 May;25(5):1513-8.
32. Pelletier S, Vilayphiou N, Boutroy S, Bacchetta J, Sornay-Rendu E, Szulc P, Arkouche W, Guebre-Egziabher F, Fouque D, Chapurlat R. Bone microarchitecture is more severely affected in patients on hemodialysis than in those receiving peritoneal dialysis. Kidney Int. 2012 Sep;82(5):581-8. doi: 10.1038/ki.2012.166. Epub 2012 Jun 20.
33. Iwasaki Y, Kazama JJ, Yamato H, Fukagawa M. Changes in chemical composition of cortical bone associated with bone fragility in rat model with chronic kidney disease. Bone. 2011 Jun 1;48(6):1260-7.