

Tratamento da osteoporose na doença renal crônica

Treatment of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease

Autores

Fellype Carvalho Barreto^{1,2} 

Sérgio Gardano Elias

Bucharles² 

Vanda Jorgetti³ 

¹Universidade Federal do Paraná, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Nefrologia, Curitiba, PR, Brasil.

²Universidade Federal do Paraná, Complexo do Hospital de Clínicas, Serviço de Nefrologia, Curitiba, PR, Brasil.

³Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Laboratório de Fisiopatologia (LIM-16), São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 09/06/2021.

Data de aprovação: 18/06/2021.

Correspondência para:

Fellype Carvalho Barreto.

E-mail: fellype.barreto@ufpr.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S109>

RECOMENDAÇÕES

1. No caso de pacientes com DRC E1-2 com osteoporose, fraturas de fragilidade ou alto risco para fraturas, o tratamento deve ser feito de forma semelhante ao da população geral (Evidência).

2. No caso de pacientes com DRC E3a-b com osteoporose, fraturas de fragilidade ou alto risco para fraturas, sem alterações bioquímicas do distúrbio mineral e ósseo da DRC (DMO-DRC), o tratamento deve ser feito de forma semelhante ao da população geral (Evidência).

3. No caso de pacientes com DRC E3a-5D com osteoporose, fraturas de fragilidade ou alto risco para fraturas e com alterações bioquímicas do DMO-DRC, o tratamento do DMO-DRC deve ser otimizado antes do início da terapia para osteoporose (Opinião).

4. No caso de pacientes com DRC E4-5D, qualquer tratamento farmacológico anti-osteoporótico, seja antirreabsortivo ou anabólico, é empírico, dada a baixa evidência clínica. (Opinião)

4.1 Embora não mandatória, a biópsia óssea deve ser considerada antes de iniciar tratamento com medicações anti-osteopóricas. (Opinião)

5. No caso de pacientes com DRC E1-5D, intervenções não farmacológicas devem ser consideradas para todos, incluindo cessação de tabagismo, moderação na ingestão alcoólica, aumento na atividade física e prevenção de quedas (Opinião).

6. Para pacientes com DRC E1-5D, recebendo terapia anti-osteopórica, sugere-se

um intervalo para realização de DEXA de 1-2 anos (Opinião).

RACIONAL

Em pacientes com doença renal crônica (DRC), a prevalência de osteoporose e fraturas de fragilidade é significativamente maior do que a observada na população geral^{1,2}, o que resulta em comprometimento na qualidade de vida e incremento em morbidade e mortalidade. A fisiopatologia da doença óssea no ambiente da DRC é complexa e ainda não completamente elucidada, bem como o tratamento para essa população em particular se constitui um verdadeiro desafio⁵. O risco de fratura aumenta à medida que a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) diminui. A incidência cumulativa de fraturas em 3 anos atinge cerca de 5% dos homens e quase 10% das mulheres com idade superior a 65 anos e TFGe < 15 mL/min/1,73m², enquanto que para pacientes na mesma faixa etária e com TFGe > 60 mL/min/1,73m² é de 1,6% para homens e 4,3% para mulheres⁶. Entre os participantes do estudo NHANES III com DRC, a prevalência de fraturas foi 2 vezes maior do que a observada entre os participantes sem DRC⁷. Além disso, na população em diálise crônica, os pacientes que apresentaram fratura de quadril tiveram a sobrevida média encurtada em 50% quando comparados a pacientes pareados e controlados para presença de doença cardiovascular, idade e duração da diálise, mas que não apresentaram fraturas⁸.

A osteoporose é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS)



como uma doença esquelética sistêmica progressiva e caracterizada por baixa massa óssea, deterioração da microarquitetura, com consequente aumento da fragilidade e risco de fraturas⁹. Enquanto a massa óssea pode ser avaliada por exames radiológicos bidimensionais (absorciometria de dupla energia – densitometria óssea, DEXA) ou tridimensionais (tomografia computadorizada periférica)⁵, a qualidade óssea, cujos componentes principais são a remodelação, a mineralização, a estrutura colágena e a microarquitetura, é melhor avaliada por meio de biópsia e análise histomorfométrica¹⁰.

Tanto o osso cortical quanto trabecular são responsáveis pela resistência óssea, sendo que aproximadamente 80% do esqueleto é composto por osso cortical. Os distúrbios do metabolismo mineral e ósseo na DRC contribuem significativamente para a redução da qualidade desse tecido. O volume ósseo trabecular pode estar diminuído nas diferentes formas de osteodistrofia renal¹¹. O hiperparatireoidismo secundário (HPTs) pode levar ao aumento da porosidade e redução da espessura cortical ao longo dos diversos estágios da DRC¹²⁻¹⁵.

Adicionalmente, a idade avançada, o hipogonadismo e a utilização de certas medicações (corticoides e inibidores de calcineurina) podem resultar em perda de osso trabecular, associada ou não a defeitos de mineralização⁵. Outros contribuintes para a perda da qualidade óssea incluem estresse oxidativo, o acúmulo de produtos finais de glicosilação avançada, bem como desnutrição, acidose metabólica, diabetes *mellitus* e hipovitaminose D⁵.

Embora a biópsia óssea represente o “padrão ouro” para o diagnóstico do tipo de osteodistrofia renal, as mais recentes diretrizes internacionais de DMO-DRC não recomendam sua realização obrigatoriamente antes do início do tratamento da osteoporose, reconhecendo as dificuldades para sua obtenção e análise. Sugere-se que dosagens de PTH e fosfatase alcalina sejam utilizadas para avaliação do provável tipo de remodelação óssea, já que valores marcadamente baixos ou altos daqueles exames refletem, respectivamente, doença óssea de baixa e de alta remodelação^{16,17}. A biópsia ficaria reservada para os casos em que o diagnóstico do tipo de remodelação óssea não esteja claro, o que pode ajudar na escolha do tratamento antiosteoporótico¹⁶.

TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE ASSOCIADA A DOENÇA RENAL CRÔNICA

ASPECTOS GERAIS

O controle de fatores de risco tradicionais ligados à osteoporose e fraturas de fragilidade deve ser estimulado. Embora não haja estudos clínicos randomizados em pacientes com DRC, eles devem ser encorajados a realizar atividades físicas¹⁸ e a adotar medidas para evitar quedas¹⁹, a fim de reduzir o risco de fraturas de fragilidade.

A primeira linha de cuidados específicos no tratamento da OP associada à DRC é o controle dos distúrbios minerais da DRC, que deve ocorrer antes do início da farmacoterapia habitual para osteoporose¹⁶. O objetivo é manter calcemia e fosfatemia em valores de normalidade, sugestão para manter PTH em valores de normalidade para o método de dosagem na DRC E3-E5, e entre 2 e 9 vezes o limite superior do método na DRC E5D. Embora não exista uma faixa-alvo de valores para o PTH que inequivocamente resulte em redução no risco de fraturas, Limori e cols., em estudo retrospectivo, reportaram menor risco de fratura em pacientes em hemodiálise com valores de PTH entre 150-300 pg/mL quando comparados àqueles com valores de PTH fora dessa faixa²⁰.

Com relação à suplementação de cálcio e vitamina D, sabe-se que a deficiência de cálcio de longa duração pode determinar aumento no risco de osteoporose, porém a qualidade da evidência de que a suplementação de cálcio previne fraturas é baixa²¹. Além disso, alguns estudos sugerem que a utilização de compostos contendo sais de cálcio pode se associar a eventos cardiovasculares²². Particularmente nos pacientes com DRC, o balanço positivo de cálcio pode ser deletério devido ao risco de calcificação ectópica²³. É importante citar que a utilização de ergo ou colecalciferol, especialmente esse último composto para correção da hipovitaminose D, pode contribuir para a redução no risco de quedas²⁴, e que os efeitos deletérios da osteomalácia secundária a hipovitaminose D não podem ser ignorados²⁵. Doses diárias de pelo menos 800 UI se associam à redução no risco de fraturas em pacientes idosos²⁴. Embora os níveis ideais de vitamina D não estejam bem estabelecidos

para pacientes com DRC, alguns estudos sugerem que níveis > 30 ng/mL possam ser satisfatórios²⁶.

USO DE MEDICAÇÕES ANTIRREABSORPTIVAS

BISFOSFONATOS

São drogas derivadas do pirofosfato inorgânico, com alta afinidade pela matriz mineral óssea, que inibem a reabsorção óssea mediada por osteoclastos²⁷. Os bisfosfonatos baseados em nitrogênio (alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e ácido zoledrônico) inibem a enzima farnesil pirofosfatase sintase, processo chave na via do mevalonato, induzindo apoptose osteoclástica, ao mesmo tempo que preservam a atividade osteoblástica e osteocitária^{28,29}. Essa classe de medicamentos está bem estabelecida como primeira linha de tratamento para a perda de massa óssea em diversos tipos de osteoporose (juvenil, pós-menopausa, senilidade, induzida por imobilidade)³⁰. Essas medicações, contudo, são excretadas pelos rins e têm meia-vida longa, devendo ser evitadas em pacientes com TFG_e < 30 mL/min/1,73m².³⁰

As diretrizes internacionais sugerem que pacientes em DRC E1-E3 com osteoporose e/ou alto risco de fraturas de fragilidade, com os DMO-DRC controlados, sejam tratados de forma semelhante à população geral¹⁶. Diretrizes internacionais para a população geral sugerem que a terapia com bisfosfonatos orais não exceda 5 anos em pacientes com critérios densitométricos de osteoporose e/ou fraturas de fragilidade ou, ainda, em pacientes com probabilidade ≥ 3% de fratura osteoporótica maior em 10 anos⁹. Essa não é, contudo, uma norma absolutamente estabelecida. Estudos mais recentes sugerem que pacientes com osteoporose pela DEXA e/ou fraturas de fragilidade podem se beneficiar do uso por até 10 anos, com avaliações periódicas dos potenciais benefícios e riscos da medicação³¹.

Além dos potenciais efeitos colaterais digestivos (refluxo gastroesofágico, esofagite), dor muscular, uveíte, hipocalcemia e febre (formas injetáveis), existem duas preocupações importantes: osteonecrose de mandíbula e doença óssea de baixa remodelação³⁰. O risco de osteonecrose de mandíbula parece aumentado após exposição a altas doses de bisfosfonatos injetáveis e aparenta ser muito menos frequente com as formas orais. Higiene dental cuidadosa e tratamento odontológico regular são de importância fundamental²⁷. A doença óssea de baixa remodelação, caracterizada por supressão da remodelação óssea e dificuldade para

reparar microfraturas, não parece ser uma complicação frequente³².

Análises *post hoc* de grandes estudos randomizados avaliando a eficácia de segurança dos agentes bisfosfonatos para o tratamento da osteoporose relacionada à menopausa demonstraram que essas drogas (alendronato e risedronato) têm eficácia comparável em recuperação de massa óssea em colo de fêmur e coluna lombar, além de prevenção de risco de fraturas vertebrais entre mulheres com DRC E3-E4^{33,34}. Biópsias ósseas realizadas em algumas dezenas de pacientes que participaram desses estudos não revelaram a presença de doença óssea de baixa remodelação ou defeitos de mineralização. Mais recentemente, outros estudos em populações em diferentes estágios de DRC (E2, E3a e E3b) revelaram que doses diárias, semanais ou mensais de risedronato são seguras, promoveram ganho de massa óssea semelhante àquela observada em pacientes sem DRC (TFG_e > 90 mL/min/1,73m²)^{35,36} e determinaram redução dos marcadores urinários de remodelação óssea (telopeptídeo N-terminal do colágeno de tipo I, telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I e fração óssea da fosfatase alcalina), sem levar a alteração da função renal³⁵. Digno de nota, contudo, é que os citados estudos foram desenvolvidos em pacientes com DRC E2-E4, sem evidência de DMO-DRC.

Poucos estudos avaliaram a utilização de bisfosfonatos em pacientes com DRC avançada e DMO-DRC. Toussaint e cols. avaliaram a utilização de alendronato em pacientes com DRC E3 e E4 por um período de 18 meses e observaram aumento na densidade mineral óssea da coluna lombar em comparação ao placebo³⁷. Bergner e cols. administraram ibandronato a 16 pacientes em diálise com osteopenia, diagnosticada por densitometria, e hiperparatireoidismo, e observaram, após 48 semanas, aumento na massa óssea de coluna lombar, sem provocar modificações nos valores médios do PTH³⁸. Nenhum desses estudos, contudo, avaliou biópsia óssea com análise histomorfométrica antes ou após o tratamento, com intuito de obter informações de segurança e aspectos de remodelação óssea. Já Ota e cols., em um modelo animal de nefrectomia 5/6 e indução de DRC E4, observaram que a utilização de alendronato promoveu melhora no volume ósseo trabecular e no processo de mineralização, sem afetar a função renal residual³⁹.

Poucos estudos avaliaram a eliminação dos bisfosfonatos pelas terapias dialíticas. Bergner e cols. observaram, em 12 pacientes estáveis em tratamento por

hemodiálise, que cerca de 36% do total de ibandronato de sódio administrado de forma endovenosa eram removidos após a primeira sessão de hemodiálise, enquanto a concentração plasmática da droga em relação ao seu pico máximo se reduzia em 78% após uma sessão de 4 horas de hemodiálise⁴⁰. Já Iseri e cols. estudaram 6 pacientes osteoporóticos em hemodiálise crônica e documentaram a remoção intradialítica de aproximadamente 50% de alendronato de sódio endovenoso, remoção semelhante àquela observada em pacientes com função renal preservada⁴¹.

DENOSUMABE

O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano que tem como alvo o ligante ativador do receptor do fator nuclear-kappa B (RANKL). Ao ligar-se ao RANKL, bloqueia a ligação dessa citocina com seu receptor (RANK), o que diminui a atividade osteoclástica, a reabsorção e a formação ósseas. A excreção e o metabolismo do denosumabe não dependem do sistema renal, ocorrendo através do sistema retículo endotelial. Sua administração é feita por via subcutânea, a cada 6 meses. O uso de denosumabe por 36 meses, em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose, aumentou significativamente a densidade mineral óssea em coluna, quadril e rádio e diminuiu o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais⁴².

Não há estudos clínicos randomizados, controlados por placebo, desenhados especificamente para avaliar os efeitos do denosumabe na população com DRC. Todavia, uma análise *post hoc* do estudo “Fracture reduction evaluation of denosumab in osteoporosis every 6 months (FREEDOM)” demonstrou que em pacientes (N = 2890) com DRC e TFGe pela fórmula Cockcroft-Gault < 60 mL/min/1,73m², o denosumabe reduziu a incidência de fraturas vertebrais e aumentou a densidade mineral óssea em todos os sítios (coluna lombar, colo de fêmur, quadril total) durante o período do estudo, 36 meses, independentemente do estágio de função renal. Não foi observada redução significativa do número de fraturas não vertebrais. Os efeitos adversos foram semelhantes entre pacientes com ou sem DRC, e não houve efeito sobre a função renal⁴³. É importante ressaltar que (i) a maioria das participantes tinha DRC E3 (N = 2817), apenas uma minoria tinha DRC E4 (N = 73), (ii) nenhuma delas tinha hiperparatireoidismo ou hipocalcemia, anormalidades bioquímicas do DMO-DRC comumente presentes nessas fases de DRC, por terem sido parte dos critérios de exclusão e (iii) a fórmula

utilizada para estimar a TFG não é considerada a de maior acurácia.

Estudos prospectivos, não controlados, de pequena duração e com um número reduzido de pacientes reportaram o efeito benéfico do denosumabe sobre a massa óssea em pacientes em hemodiálise. Embora esses resultados possam ser encorajadores, vale mencionar que nenhum desses estudos reportou efeito sobre a incidência de fratura. Observou-se um aumento na incidência de hipocalcemia, tanto sintomática quanto assintomática, sobretudo no sétimo dia após a dose da medicação. Essa alteração pode ser satisfatoriamente controlada com o ajuste de dose de calcitriol, suplementação com cálcio ou aumento na concentração do cálcio do dialisato⁴⁴⁻⁴⁶. Finalmente, não há estudos que avaliaram a segurança em longo prazo da medicação nos pacientes estágios E4, E5 e E5D, nem em pacientes em diálise peritoneal.

USO DE MEDICAÇÕES ANABÓLICAS

TERIPARATIDA

Teriparatida é um peptídeo recombinante que contém os primeiros 34 aminoácidos do PTH humano. Possui duas apresentações de administração subcutânea, porém com frequências diferentes, uma diária (20 mcg) e outra semanal (56,5 mcg)

Em análise *post hoc* do estudo “Fracture Prevention Trial”, a teriparatida na dose de 20 ou 40 mcg/dia, em pacientes com DRC leve (TFGe entre 50-79 mL/min/1,73m²) ou moderada (TFGe entre 30-49 mL/min/1,73m²), se associou a ganho de massa óssea na coluna lombar e colo de fêmur, e redução do risco de fratura vertebral e não vertebral, em um tempo mediano de seguimento de 19 meses⁴⁷. Observou-se maior incidência de hipercalcemia e de hiperuricemia nas pacientes com função renal alterada em comparação com aquelas com função renal normal, sem evidência de risco aumentado para gota, artralgia ou nefrolitíase⁴⁷.

Apenas estudos não controlados, com um número reduzido de pacientes, avaliaram a teriparatida no tratamento da osteoporose em pacientes em hemodiálise, com níveis relativamente baixos de PTH^{48,49}. O uso da teriparatida, na dose de 56,5 mcg/semana por 1 ano, se associou a ganho de massa óssea em coluna lombar. Vale ressaltar a ocorrência de um número elevado de efeitos adversos, principalmente hipotensão, que levou parte dos pacientes a descontinuarem a medicação⁴⁹. Um estudo que avaliou a teriparatida (20 mcg/dia) em 8 pacientes em hemodiálise, com doença óssea adinâmica,

reportou ganho de massa óssea em coluna lombar e colo de fêmur, porém sem atingir significância, o que pode ser explicado pelo pequeno número de pacientes avaliados⁵⁰. Não há estudos que investigaram o uso de teriparatida em pacientes tratados com diálise peritoneal, nem de longo prazo que comprovem sua eficácia e segurança em pacientes dialíticos.

REFERÊNCIAS

1. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh Jr PF, Mitchell DY, Gordon MJ, Connelly JE, et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int.* 2003 Jul;14(7):570-6. <https://doi.org/10.1007/s00198-003-1435-y>
2. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000 Jul 1;58(1):P396-9. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00178.x>
3. Kim SM, Long J, Montez-Rath M, Leonard M, Chertow GM. Hip fracture in patients with Non-Dialysis-Requiring Chronic Kidney Disease. *J Bone Miner Res.* 2016 Oct;31(10):1803-9. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2862>
4. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2014 Jan 1;85(1):P166-73. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.279>
5. Khairallah P, Nickolas TL. Updates in CKD-Associated Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2018 Dec;16(6):712-23. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0491-3>
6. Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, Fraser L-A, Jamal SA, Cadarette SM, et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014 Oct 1;86(4):P810-8. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.547>
7. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Nov;17(11):3223-32. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005111194>
8. Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. *Am J Kidney Dis.* 2004 Oct;44(4):672-9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.07.001>
9. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J.* 2001 Jun;94(6):569-73.
10. Barreto F de C, da Costa CRV, Reis LMD, Custodio MR. Bone biopsy in nephrology practice. *J Bras Nefrol.* 2018 Oct-Dec;40(4):366-74. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2017-0012>
11. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RMA, Neves CL, Jorgetti V, Draibe SA, et al. Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: a new insight into an old problem. *Kidney Int.* 2006 May 2;69(10):P1852-7. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000311>
12. Carvalho C, Magalhães J, Neto R, Pereira L, Branco P, Adragão T, et al. Cortical bone analysis in a predialysis population: a comparison with a dialysis population. *J Bone Miner Metab.* 2017 Sep;35(5):513-21. <https://doi.org/10.1007/s00774-016-0781-8>
13. Sharma AK, Toussaint ND, Masterson R, Holt SG, Rajapakse CS, Ebeling PR, et al. Deterioration of Cortical Bone Microarchitecture: Critical Component of Renal Osteodystrophy Evaluation. *Am J Nephrol.* 2018;47(6):376-84. <https://doi.org/10.1159/000489671>
14. Nickolas TL, Stein EM, Dworakowski E, Nishiyama KK, Komandah-Kosseh M, Zhang CA, et al. Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease. *J Bone Miner Res.* 2013 Aug;28(8):1811-20. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1916>
15. Araujo MJCLN, Karohl C, Elias RM, Barreto FC, Barreto DV, Canziani MEF, et al. The pitfall of treating low bone turnover: effects on cortical porosity. *Bone.* 2016 Oct;91:75-80. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.07.009>
16. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017 Jul 1;92(1):P26-36. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.006>
17. Khairallah P, Nickolas TL. Management of Osteoporosis in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Jun 7;13(6):962-9. <https://doi.org/10.2215/CJN.11031017>
18. Jamal SA, Leiter RE, Jassal V, Hamilton CJ, Bauer DC. Impaired muscle strength is associated with fractures in hemodialysis patients. *Osteoporos Int.* 2006 Sep;17(9):1390-7. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0133-y>
19. Desmet C, Beguin C, Swine C, Jadoul M, Universite Catholique de Louvain Collaborative Group. Falls in hemodialysis patients: prospective study of incidence, risk factors, and complications. *Am J Kidney Dis.* 2005 Jan 1;45(1):P148-53. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.09.027>
20. Iimori S, Mori Y, Akita W, Kuyama T, Takada S, Asai T, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients--a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jan;27(1):345-51. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr317>
21. Bauer DC. Clinical practice. Calcium supplements and fracture prevention. *N Engl J Med.* 2013 Oct 17;369(16):1537-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1210380>
22. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ.* 2010 Jul 29;341:c3691. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3691>
23. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, McCabe GP, Moe SM, Weaver CM, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013 May 1;83(5):P959-66. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.403>
24. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012 Jul 5;367(1):40-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109617>
25. Mac-Way F, Azzouz L, Noel C, Lafage-Proust M-H. Osteomalacia induced by vitamin D deficiency in hemodialysis patients: the crucial role of vitamin D correction. *J Bone Miner Metab.* 2014 Mar;32(2):215-9. <https://doi.org/10.1007/s00774-013-0480-7>
26. Coen G, Mantella D, Manni M, Balducci A, Nofroni I, Sardella D, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and bone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy. *Kidney Int.* 2005 Oct 1;68(4):P1840-8. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00603.x>
27. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008 Sep 1;83(9):P1032-45. <https://doi.org/10.4065/83.9.1032>
28. Bellido T, Plotkin LI. Novel actions of bisphosphonates in bone: preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone.* 2011 Jul;49(1):50-5. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.08.008>
29. Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Jan;4(1):221-33. <https://doi.org/10.2215/CJN.02550508>
30. Bover J, Bailone L, López-Báez V, Benito S, Cicero P, Galassi A, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD: treatment considerations. *J Nephrol.* 2017 Oct;30(5):677-87. <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0404-z>

31. Diab DL, Watts NB. Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013 Jun 1;5(3):107-11. <https://doi.org/10.1177/1759720X13477714>
32. Chapurlat RD, Arlot M, Burt-Pichat B, Chavassieux P, Roux JP, Portero-Muzy N, et al. Microcrack frequency and bone remodeling in postmenopausal osteoporotic women on long-term bisphosphonates: a bone biopsy study. *J Bone Miner Res*. 2007 Oct;22(10):1502-9. <https://doi.org/10.1359/jbmr.070609>
33. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, Cauley JA, Hochberg M, Ishani A, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res*. 2007 Apr;22(4):503-8. <https://doi.org/10.1359/jbmr.070112>
34. Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res*. 2005 Dec;20(12):2105-15. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050817>
35. Shigematsu T, Muraoka R, Sugimoto T, Nishizawa Y. Risedronate therapy in patients with mild-to-moderate chronic kidney disease with osteoporosis: post-hoc analysis of data from the risedronate phase III clinical trials. *BMC Nephrol*. 2017 Feb 15;18(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0478-9>
36. Sugimoto T, Inoue D, Maehara M, Oikawa I, Shigematsu T, Nishizawa Y. Efficacy and safety of once-monthly risedronate in osteoporosis subjects with mild-to-moderate chronic kidney disease: a post hoc subgroup analysis of a phase III trial in Japan. *J Bone Miner Metab*. 2019 Jul 16;37(4):730-40. <https://doi.org/10.1007/s00774-018-0977-1>
37. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2010 Jul 1;56(1):P57-68. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.12.039>
38. Bergner R, Henrich D, Hoffmann M, Schmidt-Gayk H, Lenz T, Uppenkamp M. Treatment of reduced bone density with ibandronate in dialysis patients. *J Nephrol*. 2008 Jul-Aug;21(4):510-6.
39. Ota M, Takahata M, Shimizu T, Kanehira Y, Kimura-Suda H, Kameda Y, et al. Efficacy and safety of osteoporosis medications in a rat model of late-stage chronic kidney disease accompanied by secondary hyperparathyroidism and hyperphosphatemia. *Osteoporos Int*. 2017 Apr;28(4):1481-90. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3861-7>
40. Bergner R, Dill K, Boerner D, Uppenkamp M. Elimination of intravenously administered ibandronate in patients on haemodialysis: a monocentre open study. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Jul 1;17(7):1281-5. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.7.1281>
41. Iseri K, Watanabe M, Lee X-P, Yamada M, Ryu K, Iyoda M, et al. Elimination of intravenous alendronate by hemodialysis: a kinetic study. *Hemodial Int*. 2019 Oct;23(4):466-71. <https://doi.org/10.1111/hdi.12773>
42. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):756-65. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809493>
43. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res*. 2011 Aug;26(8):1829-35. <https://doi.org/10.1002/jbmr.403>
44. Chen C-L, Chen N-C, Hsu C-Y, Chou K-J, Lee P-T, Fang H-C, et al. An open-label, prospective pilot clinical study of denosumab for severe hyperparathyroidism in patients with low bone mass undergoing dialysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jul 1;99(7):2426-32. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1154>
45. Hiramatsu R, Ubara Y, Sawa N, Hoshino J, Hasegawa E, Kawada M, et al. Denosumab for low bone mass in hemodialysis patients: a noncontrolled trial. *Am J Kidney Dis*. 2015 Jul 1;66(1):P175-7. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.03.012>
46. Iseri K, Watanabe M, Yoshikawa H, Mitsui H, Endo T, Yamamoto Y, et al. Effects of denosumab and alendronate on bone health and vascular function in hemodialysis patients: a randomized, controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2019 Jun;34(6):1014-24. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3676>
47. Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int*. 2007 Jan;18(1):59-68. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0189-8>
48. Yamamoto J, Nakazawa D, Nishio S, Ishikawa Y, Makita M, Kusunoki Y, et al. Impact of Weekly Teriparatide on the Bone and Mineral Metabolism in Hemodialysis Patients With Relatively Low Serum Parathyroid Hormone: A Pilot Study. *Ther Apher Dial*. 2020 Apr;24(2):146-53. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12867>
49. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, Mise K, Hayami N, Suwabe T, et al. Once-weekly teriparatide in hemodialysis patients with hypoparathyroidism and low bone mass: a prospective study. *Osteoporos Int*. 2016 Apr;27(4):1441-50. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3377-6>
50. Mitsopoulos E, Ginikopoulou E, Economidou D, Zanos S, Pateinakis P, Minasidis E, et al. Impact of long-term cinacalcet, ibandronate or teriparatide therapy on bone mineral density of hemodialysis patients: a pilot study. *Am J Nephrol*. 2012;36(3):238-44. <https://doi.org/10.1159/000341864>