

## Böbrek Yetmezliklerinde Kalsiyum Metabolizması Değişiklikleri ve Olası Riskleri

Calcium Metabolism Changes and Possible Risks in Renal Insufficiency

Beraat DENER<sup>1</sup>, Hilal YILDIRAN<sup>2</sup>

### ÖZ

Kalsiyum, vücutta baskın bulunan elementler arasındadır ve tamamına yakını kemik ile dişlerin yapısında bulunur. Kas kasılması, sinir iletimi, hücre bölünmesi, hücreler arası iletişim ve hormon salınımında önemli rol oynamaktadır. Kalsiyumun vücuttan uzaklaştırılması idrar, gastrointestinal sistem ve deri yolu ile gerçekleşirken organizmaya sadece besinler aracılığıyla alınmaktadır. Böbrekler D vitamini ile birlikte kalsiyum ve fosfor arasındaki dengenin korunmasına yardımcı olmaktadır. Böbrek yetmezliğinde hiperfosfatemi ve hiperkalsemi ile beraber hiperparatiroidi gözlenmekte ve dokularda kalsifikasyon, osteopeni, osteoporoz, bireyin hastanede kalış süresinde uzama gibi sağlık sorunları ile karşılaşmaktadır. Bunlara ek olarak serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin mortalite riski ile ilişkili olduğu da belirtilmektedir. Bu derleme ile böbrek yetmezliğinde kalsiyum metabolizmasındaki değişiklikleri incelemek, kemik mineral yoğunluğuna etkisini gözlemek ve tıbbi beslenme tedavisi açısından yaklaşımları vurgulamak hedeflenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kalsiyum, Akut Böbrek Yetmezliği, Kronik Böbrek Yetmezliği, D Vitamini.

### ABSTRACT

Calcium is among the predominant elements in the body and it is mostly found in the bone and the teeth. It plays an important role in muscle contraction, nerve conduction, cell division, intercellular communication and hormone release. The excretion of calcium from the body takes place through the urine, the gastrointestinal system and the skin, while the organism is taken calcium only with food. The kidney and the vitamin D together protect the balance between calcium and phosphorus. Renal insufficiency causes the hyperphosphatemia, hypercalcemia and hyperparathyroidism and leads to encountered health problems such as calcification, osteopenia, osteoporosis and prolonged hospitalization. In addition, serum calcium and phosphorus levels are associated with mortality risk. This review examines the changes in calcium metabolism, observes the effect on bone mineral density and emphasizes medical nutrition therapy approaches in renal failure.

**Keywords:** Calcium, Acute Kidney Injury, Chronic Kidney Injury, Vitamin D.

<sup>1</sup> Arş. Gör. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, beraat.dener@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5248-0582  
<sup>2</sup> Doç. Dr. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ciftcihilal@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-7956-5087

## GİRİŞ

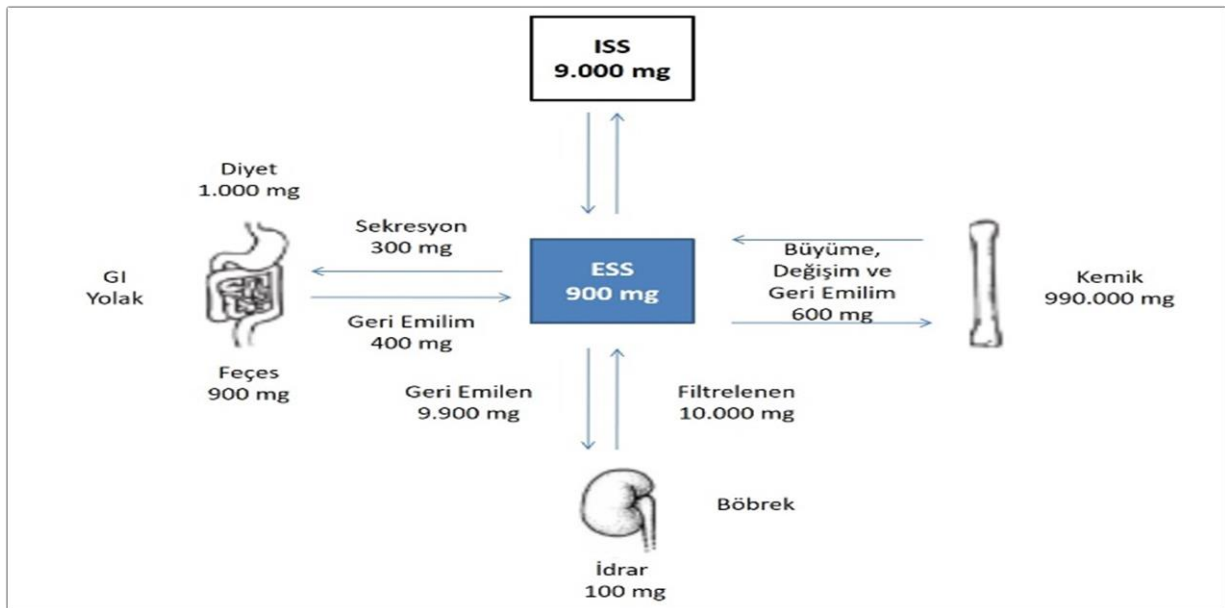
Kalsiyum vücutta baskın olarak bulunan beşinci elementtir. Vücuttaki kalsiyumun %99'u kemik ve dişlerin yapısında, %1'i intra ve ekstraselüler sıvıda bulunmaktadır. Organizmada dolaşımdaki kalsiyumun %40'ı albumine bağlı, %10'u sülfat, sitrat ve fosfata bağlı, %10'u ise iyonize kalsiyum olarak bulunmaktadır.<sup>1</sup> Kalsiyum kas kasılmasında, sinir iletiminde, hücre bölünmesinde, hücreler arası iletişimde, hormonların salınımında hücre sinyalleşmesini aktive etmektedir.<sup>2,3</sup> Kalsiyum atımı idrar, gastrointestinal sistem ve deri yoluyla olurken, vücuttaki kalsiyumun tek kaynağı besinler yolu ile alınan kalsiyumdur. Bu nedenle vücuttaki kalsiyum miktarı besinsel alımlardaki değişikliklerden etkilenmektedirler.<sup>4</sup> Kalsiyumun günlük yeterli alımı Türkiye Beslenme Rehberi-2015'e göre 19-50 yaş için; 950-1000 mg/gün, 50 yaşın üzerindeki bireyler için; 950 mg/gün'dür. Üst limit olarak 2500 mg/gün değeri bildirilmektedir.<sup>5</sup>

Sağlıklı bireylerde böbrekler D vitaminini kalsitriole çevirerek intestinal emilim ve renal tübüler boşaltım ile serum kalsiyum ve fosfor düzeylerini düzenler. Kemik mineral bozukluğu kronik böbrek yetmezliğinde genellikle görülen bir durumdur. Kalsiyum, fosfor, parathormon ve bazen de D vitamini

metabolizmasındaki bozuklukların bir arada görülmesi ile kemik mineral bozukluğu gelişmekte ve kemik mineralizasyonu, büyümesi veya gücünde anomaliliklere yol açabilmektedir. Bu durum da kemiklerde ağrı, kırılabilirliklerinde artış gibi sonuçlara sebep olabilmektedir.<sup>6</sup> Bu derlemenin amacı böbrek yetmezliğinde kalsiyum metabolizmasındaki değişikliklerini incelemek, bu değişimlerin kemik mineral yoğunluğuna etkisini ve tıbbi beslenme tedavisi açısından yaklaşımları vurgulamaktır.

## Sağlıklı Bireylerde Kalsiyum Metabolizması

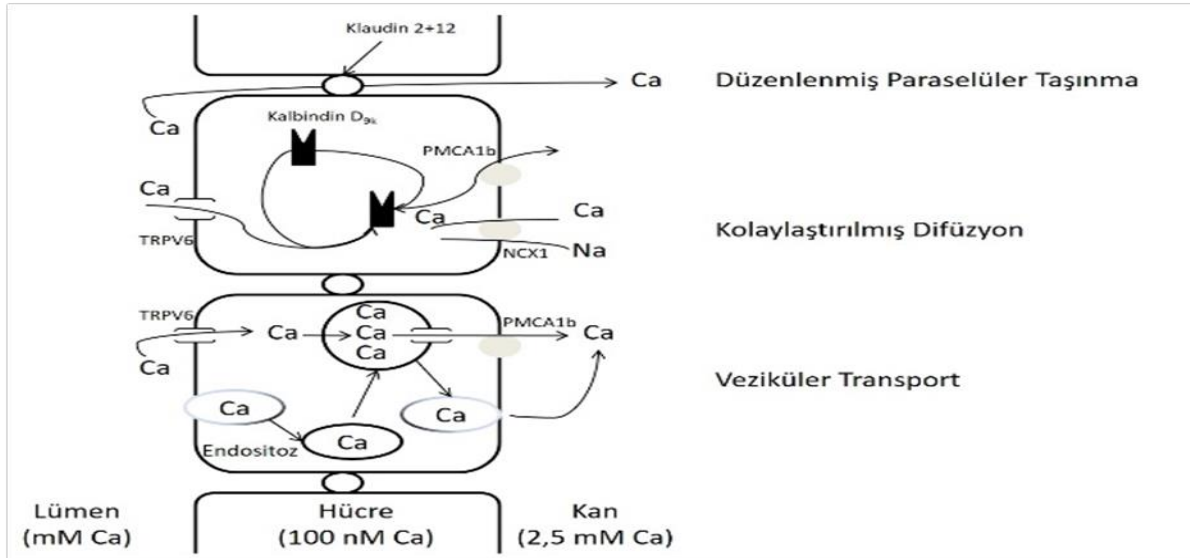
Böbreklerdeki kalsiyum metabolizması, vücuttaki kalsiyum/fosfor oranına göre farklı yollarla düzenlenmektedir. Serum kalsiyum/fosfor oranı arttığında kemikler kalsiyumu depolar ve böbreklerden atımı sağlanır. Bu oran düştüğü zaman ise kemiklerden ve böbreklerden kalsiyum çekilimi sağlanırken böbreklerden kalsiyum geri emilimi arttırılır. Bu mekanizmalar ile kalsiyum seviyesi sabit tutulmaya çalışılır.<sup>7</sup> Besinlerle vücuda alınan kalsiyumun %25-50'si emilir ve havuza aktarılır. Böbrekler günde 10.000 mg kalsiyum filtrelerler. Filtrelenen kalsiyumun ise yaklaşık %98'i geri emilir (Şekil 1).<sup>8</sup>



Şekil 1. Yetişkinlerde Kalsiyum Homeostazi<sup>8</sup>  
ISS: İntraselüler sıvı; ESS: Ekstraselüler sıvı

Kalsiyumun intestinal emilimi transsellüler taşınma ve parasellüler diffüzyon olarak iki şekilde açıklanmaktadır. Emilimin büyük çoğunluğu ileumda gerçekleşmektedir. Aktif taşınma duodenum ve jejunumda daha fazla görülmektedir. Pasif taşınma ise bağırsak boyunca gerçekleşebilmektedir (Şekil 2 işaretleme silme).<sup>9</sup> Pasif taşıma kladin 2 ve 12 aracılığıyla gerçekleşmektedir. Aktif taşınma azalmış olsa bile ileumdaki pasif taşınma bütün bağırsak boyundaki taşınmadan 10 kat daha hızlıdır. Kolaylaştırılmış diffüzyonda kalsiyum apikal membran kalsiyum kanalı taşıyıcı alıcı potansiyel katyon kanalı alt ailesi 6 (TRPV6) aracılığıyla hücre içine alınır ve D vitamini aktivitesi ile aktifleşen Kalbindin-D<sub>9k</sub>'ya aktarılır. Kalsiyumun hücre içinden aktif taşıma ile çıkarılması ise plazma membran Kalsiyum ATPaz 1 (PMCA1) aracılığı ile konsantrasyona karşı gerçekleştirilir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D, Kalbindin-D<sub>9k</sub> ve PMCA1'in transkripsiyonunda görev almaktadır. Farelerde yapılan çalışmalarda

Kalbindin-D<sub>9k</sub> ve TRPV6 eksikliğinde D vitamini düşük yanıt verilmiş olsa bile kalsiyum emiliminin normal değerlerde olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalardan yola çıkarak veziküler taşınma, transcalcachia ve düzenlenmiş parasellüler taşınma modelleri geliştirilmiştir. Bu üç taşınma modelinde de D vitamini aktivitesi önemlidir. Veziküler taşınma modelinde kalsiyumun enterositte iken lizozom içerisinde taşındığı ve D vitamininin bu lizozomların sentezini ve kalsiyum taşınmasını aktifleştirdiği savunulmaktadır. Transcalcachia da ise gen transkripsiyonuna gerek duyulmaksızın hızlı ve yine D vitamininin etkisi ile taşınmanın gerçekleştiği ve hücre içindeki taşınmanın lizozomlar aracılığıyla gerçekleşebileceği savunulmaktadır. Düzenlenmiş parasellüler taşınma ise 1,25 (OH)<sub>2</sub>D aktivitesiyle aktifleşen Klaudin 2 ve 12 voltaj kapılı iyon kanalları aracılığıyla kalsiyumun lümen kana geçişidir. Bu modellerden her biri tek başına kalsiyumun emilimini ifade etmekte yetersiz kalmaktadır.<sup>7, 9-11</sup>



Şekil 2. Kalsiyumun İntestinal Emilimi<sup>9</sup>

## Kalsiyum Metabolizmasında Böbreğin Rolü

Yetersiz kalsiyum alımı veya artmış atımı sonucu serum kalsiyum seviyesi azalır. Paratiroid bezi bu değişime çok hassastır ve parathormonun salgılanmasını sağlar. Artan

parathormon böbreklerden kalsiyumun geri emilimini artırırken kemiklerdeki kalsiyumun mobilizasyonunu sağlar. Ayrıca azalan serum iyonize kalsiyum miktarı ve artan parathormon düzeyleri ile birlikte 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub> ve 1  $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesini artırarak böbreklerde 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> konsantrasyonunun



## Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kalsiyum Metabolizması Bozukluklarının Olası Riskleri

Böbrek yetmezliklerinde kalsiyum metabolizmasının bozulması sonucunda vücutta kalsiyum ve fosfor birikimi görülebilmektedir. Biriken kalsiyum ve fosforun hastanede kalış süresinin uzaması, mortalite gibi olumsuz sonuçlara yol olabilmektedir. Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) geliştirmiş sarkodiyozlu bir hastanın sunulduğu raporda hastada yüksek D vitamini ve hiperkalsiüri saptanmıştır. Böbrek biyopsisinde hastanın Akut Tübüler Nekroz (ATN) geliştirdiği ve buna dokular arasında biriken kalsiyum ve fosfatın sebep olduğu belirtilmiştir.<sup>24</sup> Yapılan bir çalışmada 284 KBY'li hastanın tahmini Glomeruler Filtrasyon Hızı (eGFR), kalsitriol, serbest kalsiyum, fosfat ve PTH değerleri incelenmiş ve hastanede kalış süreleri değerlendirilmiştir. Fosfat ve PTH düzeylerindeki artış ile hastanede kalış süresi ilişkili bulunmuştur. Serum kalsiyum, albumin ve eGFR düzeyleri ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.<sup>25</sup> Diğer bir çalışma ise 101 hasta (60 hemodiyaliz, 28 periton diyalizi ve 46 4. Evre KBY) ile yapılmıştır. Femoral arterlerdeki kalsifikasyonlara bakılmış ve biyokimyasal parametreler 12. ve 24. diyaliz seanslarında toplanmıştır. Hastaların 58'inde vasküler kalsifikasyonlar gözlenmiştir. Kalsifikasyonların hemodiyaliz hastalarında daha fazla olduğu ve çalışma sırasında ölen 21 hastanın 20'sinde de kalsifikasyon saptandığı belirtilmiştir.<sup>26</sup>

Serum kalsiyum düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık görülme ve mortalite riski arasında ilişki bulunmaktadır. Framingham çocuk çalışmasında 3368 KBY hastası olan veya olmayan katılımcının değerlendirilmiştir. Serum fosfat düzeyleri 3,5 mg/dL değerinin üzerinde olanlarda kardiyovasküler hastalık görülme riskinin %55 olduğu saptanmıştır.<sup>27</sup> Amerika'da 27 merkezde yapılan bir çalışmada 18 yaşından büyük ve böbrek dışında en az bir organda sepsis veya bozukluk olanların incelendiği çalışmada serum iyonize kalsiyum ölçümü olanlar çalışmaya dâhil edilmiştir (n:685).

Serum iyonize kalsiyum düzeyi 1 mmol/L'nin altında olanların mortalite oranının olmayanlara göre 1,7 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir.<sup>28</sup> Serum kalsiyum düzeyleri ve Renal Replasman Tedavisi (RRT) alma oranlarının karşılaştırıldığı 2144 3 ve 4. evre KBY'li hastanın yer aldığı çalışmada ise düşük serum kalsiyum (<9 mg/dl) düzeylerinin renal fonksiyon bozukluğu ilerleyişi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.<sup>29</sup>

Böbrek yetmezliklerinin biyokimyasal sonuçlarında tıbbi beslenme tedavisi ile ilişkili olduğunu gösteren kelime silme çalışmalar yapılmaktadır. Tıbbi beslenme tedavisi için ulusal ve uluslararası birçok kuruluşun kılavuzları bulunmaktadır. Çalışmalarda ve kılavuzlarda öne çıkan noktalar ise suplementasyonlar, beslenme tedavisi için öneriler ve ilaç kullanımındır.

Üç ve 4. evre KBY'li hastaların (n:8) iki gruba ayrıldığı ve üç hafta boyunca placebo veya oral kalsiyum karbonat verildiği bir çalışmada 1500 mg/gün kalsiyum alımları sağlanmış ve kalsiyum karbonat alan grupta pozitif kalsiyum dengesi ile değişmemiş fosfor dengesi gözlenmiştir. Ayrıca idrarla fosfor atımında çok az artış saptanmıştır.<sup>30</sup> Altı kadın sekonder hiperparatiroidizmli hemodiyaliz hastasının sabah veya akşam saat 8'de 2 µg D vitamini almalarının sağlandığı bir çalışmada çalışmadan 48 saat önce ve sonra ölçümler yapılmıştır. Akşam alanlarda sabah alanlara oranla hiperkalsemi ve hiperfosfatemi görülmezken dozun PTH düşürücü etkisinin değişmediği belirtilmiştir.<sup>31</sup> Kronik böbrek yetmezliğinde kalsiyum suplementasyonunun D vitamini varlığı ve yokluğu ile karşılaştırıldığı çalışmada 2,3 ve 4. evre KBY'li hastalar çalışmaya alınmıştır. Bir gruba oral kalsiyum karbonat ve kalsitriol, diğer gruba ise sadece kalsiyum karbonat verilmiştir. Altıncı ve 12. haftalarda alınan ölçümler sonucu kalsitriol suplementasyonu yapılan grupta 25(OH)D ve 1,25(OH)D<sub>2</sub> düzeylerinin değişmediği belirtilmiştir.<sup>32</sup> İki yıl süren, placebo, çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada katılımcılara (n:610) kalsiyum-D vit. sabit kombinasyonu, kalsiyum ve D vitamini ayrı

olarak ve placebo verilmiştir. Her iki tedavi grubunun da 1200 mg kalsiyum ve 800 IU D vitamini almaları sağlanmıştır. Her iki grupta da serum D vitamini düzeylerinin yükseldiği ancak kalsiyum düzeylerinin sabit kaldığı bildirilmiştir.<sup>33</sup> Çin’de yapılan bir çalışmada ise diyalizat sıvısındaki kalsiyum miktarının 1,75 mmol/L’ye çıkarılmasının diyalize olan adaptasyonu nasıl etkilediği araştırılmıştır. Bu çerçevede miktarın 1,5 mmol/L’den 1,75 mol/L’ye çıkarıldığı 1, 2 ve 10 yıl süren üç kohort çalışması incelenmiş sonuç olarak serum iyonize parathormon ve iyonize fosfor düzeylerinin düştüğü, kalsiyum ve D vitamini düzeylerinin düzeldiği iyileştiği saptanmıştır.<sup>34</sup>

Ulusal Böbrek Vakfı (NKF) ve Türkiye Nefroloji Derneği (TNF) daha çok hiperfosfatemiye azaltmaya yönelik tavsiyelerde bulunmaktadır. Ayrıca 3, 4 ve 5. evre KBY hastalarında fosfor seviyelerinin normal aralığa çekilmesi önerilmektedir ve özellikle KBY’li yetişkin hastalarda

hiperkalsemiden kaçınılması önerilir. Üç, 4 ve 5. evre KBY’li çocuk hastalarda serum kalsiyumun yaşa uygun normal aralıklara çekilmesi önerilmektedir. Ayrıca 3, 4 ve 5. evre KBY’li hastalarda fosfat tedavisi yapılırken fosfat bağlayıcı ilaçlarla kombine olarak veya tek başına diyet fosfat alımının düşürülmesi önerilmektedir.<sup>35</sup> Avrupa Parenteral Enteral Beslenme Birliği (ESPEN) nutrisyon tedavisinde magnezyum ve kalsiyum kaybı söz konusu ise standart parenteral nutrisyon formulalarının gereksinimi karşılamayacağı belirtilmiş ve parenteral olarak ek verilmesi gerektiği bildirilmiştir. Bununla birlikte ESPEN D vitamini suplemantasyonu önerisinde, serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin değerlendirilerek yapılmasını belirtmektedir. Akut durumlar dışında ise fosfatın 800-1000 mg/dL verilmesinin yeterli olacağı bildirilmektedir.<sup>36,37</sup>

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Kas kasılması, sinir iletimi, hücre bölünmesi, hücreler arası iletişim ve hormon salınımında etkileri olan kalsiyum metabolizmasında parathormon, böbrekler ve D vitamini aktif olarak rol almaktadır. Dolayısı ile akut veya kronik böbrek yetmezlikleri renal kalsiyum atım veya tutulumuna etki ederek ve D vitamininin de aktifleşmesinin önüne geçerek kalsiyum

metabolizmasında bozukluklara yol açabilmektedir. Tüm bu bilgiler ışığında böbrek yetmezliğinde kalsiyum metabolizmasındaki olası değişiklikler öngörülerek hastanın kalsiyum ve D vitamini düzeylerinin izlenmesi, gerek tıbbi beslenme tedavisinde gerekse medikal tedavide uygun müdahalelerin yapılması önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Schulze, K. J. (2013). Calcium A2 - Caballero, Benjamin. In Encyclopedia of Human Nutrition (Third Edition), (228-234). Waltham: Academic Press.
2. Santella, L. (2004). Calcium Signaling: Cell Cycle A2 - Lennarz, William J. In M. D. Lane (Ed.), Encyclopedia of Biological Chemistry, 246-249. New York: Elsevier
3. Clapham, D. E. (2007). Calcium Signaling. Cell, 131 (6), 1047-1058.
4. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium (2011). In A. C. Ross, C. L. Taylor, A. L. Yaktine, & H. B. D. Valle (Eds.), Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US).
5. Türkiye Beslenme Rehberi TÜBER (2015). T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031, Ankara 2016.
6. Webster, A. C., Nagler, E. V., Morton, R. L., & Masson, P. (2017). Chronic Kidney Disease. The Lancet, 389 (10075), 1238-1252.
7. DiMeglio, L. A., & Imel, E. A. (2014). Chapter 13 - Calcium and Phosphate: Hormonal Regulation and Metabolism A2 - Burr, David B. In M. R. Allen (Ed.), Basic and Applied Bone Biology, (261-282). San Diego: Academic Press.
8. Goodman, H. M. (2003). Chapter 8 - Hormonal Regulation of Calcium Metabolism. In Basic Medical Endocrinology (Third Edition) (255-289). San Diego: Academic Press.
9. Fleet, J. C., & Schoch, R. D. (2011). Chapter 19 - Molecular Mechanisms for Regulation of Intestinal Calcium and Phosphate Absorption by Vitamin D A2 - Feldman, David. In J. W. Pike & J. S. Adams (Eds.), Vitamin D (Third Edition) (pp. 349-362). San Diego: Academic Press.

10. Wasserman, R. H. (2005). CHAPTER 24 - Vitamin D and the Intestinal Absorption of Calcium: A View and Overview A2 - FELDMAN, DAVID. In Vitamin D (Second Edition) (411-428). Burlington: Academic Press.
11. Bouillon, R., Carmeliet, G., Van Cromphaut, S. (2005). CHAPTER 25 - Intestinal Calcium Absorption: Lessons from Knockout Mice and Men A2 - FELDMAN, DAVID. In Vitamin D (Second Edition) (pp. 429-451). Burlington: Academic Press.
12. Tebben, P. J., Kumar, R. (2013). Chapter 65 - The Hormonal Regulation of Calcium Metabolism A2 - Alpern, Robert J. In O. W. Moe & M. Caplan (Eds.), Seldin and Giebisch's The Kidney (Fifth Edition) (2249-2272): Academic Press.
13. Peacock, M. (2010). Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5 Suppl 1, S23-30.
14. Hoenderop, J. G., Nilius, B., Bindels, R. J. (2005). Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev*, 85 (1), 373-422.
15. Wei, K., Yin, Z., Xie, Y. (2016). Roles of the kidney in the formation, remodeling and repair of bone. *Journal of Nephrology*, 29, 349-357.
16. Bernardo, J. F., Friedman, P. A. (2013). Chapter 64 - Renal Calcium Metabolism A2 - Alpern, Robert J. In O. W. Moe & M. Caplan (Eds.), Seldin and Giebisch's The Kidney (Fifth Edition) (2225-2247): Academic Press.
17. Dvorak, M. M., Siddiqua, A., Ward, D. T., Carter, D. H., Dallas, S. L., Nemeth, E. F., Riccardi, D. (2004). Physiological changes in extracellular calcium concentration directly control osteoblast function in the absence of calciotropic hormones. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101 (14), 5140-5145.
18. Liu, S., Tang, W., Zhou, J., Stubbs, J. R., Luo, Q., Pi, M., Quarles, L. D. (2006). Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol*, 17 (5), 1305-1315.
19. Shimada, T., Hasegawa, H., Yamazaki, Y., Muto, T., Hino, R., Takeuchi, Y., . . . Yamashita, T. (2004). FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*, 19 (3), 429-435.
20. Sasaki, M., Hasegawa, T., Yamada, T., Hongo, H., de Freitas, P. H., Suzuki, R., . . . Amizuka, N. (2013). Altered distribution of bone matrix proteins and defective bone mineralization in klotho-deficient mice. *Bone*, 57 (1), 206-219.
21. Hruska, K. A., Seifert, M. E., Surendran, K. (2015). Chapter 27 - Disorders of Mineral and Bone Metabolism in Chronic Kidney Disease. In *Chronic Renal Disease* (pp. 320-331). San Diego: Academic Press.
22. Staude, H., Jeske, S., Schmitz, K., Warncke, G., Fischer, D. C. (2013). Cardiovascular Risk and Mineral Bone Disorder in Patients with Chronic Kidney Disease. *Kidney and Blood Pressure Research*, 37 (1), 68-83.
23. Hu, M. C., Shiizaki, K., Kuro-o, M., Moe, O. W. (2013). Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol*, 75, 503-533.
24. Manjunath, V., Moeckel, G., Dahl, N. K. (2013). Acute kidney injury in a patient with sarcoidosis: hypercalciuria and hypercalcemia leading to calcium phosphate deposition. *Clin Nephrol*, 80 (2), 151-155.
25. Golzy, M., Bessette, R. W., Carter, R. L. (2013). Renal function, calcium regulation, and time to hospitalization of patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*, 14, 154.
26. Sigrist, M. K., Taal, M. W., Bungay, P., McIntyre, C. W. (2007). Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2 (6), 1241-1248.
27. Dhingra, R., Sullivan, L. M., Fox, C. S., Wang, T. J., D'Agostino, R. B., Sr., Gaziano, J. M., Vasan, R. S. (2007). Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med*, 167 (9), 879-885.
28. Afshinnia, F., Belanger, K., Palevsky, P. M., Young, E. W. (2013). Effect of ionized serum calcium on outcomes in acute kidney injury needing renal replacement therapy: secondary analysis of the acute renal failure trial network study. *Ren Fail*, 35 (10), 1310-1318.
29. Lim, L.-M., Kuo, H.-T., Kuo, M.-C., Chiu, Y.-W., Lee, J.-J., Hwang, S.-J., . . . Chen, H.-C. (2014). Low serum calcium is associated with poor renal outcomes in chronic kidney disease stages 3-4 patients. *BMC Nephrology*, 15 (1), 183.
30. Hill, K. M., Martin, B. R., Wastney, M. E., McCabe, G. P., Moe, S. M., Weaver, C. M., Peacock, M. (2013). Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int*, 83(5), 959-966.
31. Tsuruoka, S., Sugimoto, K., Ohmori, M., Kawaguchi, A., Saito, T., Fujimura, A. (1999). Chronotherapy of high-dose 1,25-dihydroxyvitamin D3 in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a single-dose study. *Clin Pharmacol Ther*, 66 (6), 609-616.
32. Mustafar, R., Mohd, R., Ahmad Miswan, N., Cader, R., Gafar, H. A., Mohamad, M., . . . Chiew Tong, N. K. (2014). The Effect of Calcium With or Without Calcitriol Supplementation on Renal Function in Patients With Hypovitaminosis D and Chronic Kidney Disease. *Nephrology Monthly*, 6 (1), e13381.
33. Bosworth, C., de Boer, I. H., Targher, G., Kendrick, J., Smits, G., Chonchol, M. (2012). The effect of combined calcium and cholecalciferol supplementation on bone mineral density in elderly women with moderate chronic kidney disease. *Clin Nephrol*, 77 (5), 358-365.
34. Zhang, D.-l., Wang, L.-y., Sun, F., Zhou, Y.-l., Duan, X.-f., Liu, S., . . . Liu, W.-h. (2014). Is the Dialysate Calcium Concentration of 1.75 mmol/L Suitable for Chinese Patients on Maintenance Hemodialysis? *Calcified Tissue International*, 94 (3), 301-310. 35. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). (2009). *Kidney Int Suppl* (113), S1-130.
36. Cano, N., Fiaccadori, E., Tesinsky, P., Toigo, G., Druml, W., Kuhlmann, M., . . . Horl, W. H. (2006). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure. *Clin Nutr*, 25 (2), 295-310.
37. Cano, N. J., Aparicio, M., Brunori, G., Carrero, J. J., Cianciaruso, B., Fiaccadori, E., . . . Guarnieri, G. (2009). ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr*, 28 (4), 401-414.