ARTIGO: "THE CALCIUM/PHOSPHORUS HOMEOSTASIS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: FROM CLINICAL EPIDEMIOLOGY TO PATHOPHYSIOLOGY"

COMMENTs to the REFEREES

COMMENT:

- embora citem um estudo de 2015, as referências não são muito actuais.

Por ex. não citam um estudo The challenge of controlling phosphorus in chronic kidney disease.Cannata-Andía JB, Martin KJ. Nephrol Dial Transplant. 2016 Apr;31(4):541-7.

ANSWER

Na bibliografia foi incluído o artigo acima referido e foram adicionadas as seguintes referências:

Tatsumi S, Miyagawa A, Kaneko I, Shiozaki Y, Segawa H, Miyamoto K. Regulation of renal phosphate handling: inter-organ communication in health and disease. J Bone Miner Metab. 2016;34(1):1-10.

Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(7):1257-72.

Drüeke TB, Massy ZA. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. Kidney Int. 2016;89(2):289-302.

Ritter CS, Slatopolsky E. Phosphate Toxicity in CKD: The Killer among Us. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(6):1088-100.

Vervloet MG, Massy ZA, Brandenburg VM, Mazzaferro S, Cozzolino M, Ureña-Torres P, et al. Bone: a new endocrine organ at the heart of chronic kidney disease and mineral and bone disorders. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(5):427-36.

Evenepoel P, Rodriguez M, Ketteler M. Laboratory abnormalities in CKD-MBD: markers, predictors, or mediators of disease? Semin Nephrol. 2014;34(2):151-63.

Bellasi A. Pro: Should phosphate binders be used in chronic kidney disease stage 3-4? Nephrol Dial Transplant. 2016;31(2):184-8.

Wolf M. Mineral (Mal)Adaptation to Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(10):1875-85.

Dhayat NA, Ackermann D, Pruijm M, Ponte B, Ehret G, Guessous I, et al. Fibroblast growth factor 23 and markers of mineral metabolism in individuals with preserved renal function. Kidney Int. 2016;90(3):648-57.

Erben RG, Andrukhova O. FGF23-Klotho signaling axis in the kidney. Bone 2016; http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2016.09.010.

Kuro-o M, Moe OW. FGF23-αKlotho as a paradigm for a kidney-bone network. Bone 2016;<http://dx.doi.org/10.1016/> j.bone.2016.11.013.

Revisor B:

COMMENT

In page 11 line 9 one should read Fig 4J instead of Fig. 5J.

ANSWER

 *Line 18 page 11 was “… linearly correlated (Fig. 5J)”*

*And is now “… linearly correlated (Fig. 3J)”*

COMMENT

There is no financial support declared and there should be a declaration about no conflicts of interest.

ANSWER

*Line 15 Page 12 the following was added:*

*“CONFLICTS OF INTEREST*

*The authors declare that there are no conflicts of interest”*

*FUNDING SOURCES*

*No subsidies or grants contributed to this work”*

COMMENT

If the authors agree, they may erase figure 1 from the article although it is schematic and understandable in the context.

ANSWER

*Figure 1 was removed and the remaining figures were renumbered maintaining their order.*

*The legend of Figure 1 was added to the text in the following form:*

*(Page 6 Line 5) “Parathormone production is inhibited by [Ca]S, [1,25(OH)2VD]S and [FGF23]S through the action on its parathyroid glands receptors, respectively CaR, VDR and FGFR coupled to klotho4. [P]S stimulates PTH production through an extracellular putative receptor not yet identified5. On the other hand, PTH leads to [P]S decrease by promoting its kidney excretion and increases [Ca]S, [1,25(OH)2VD]S and [FGF23]S, stimulating Ca bone and renal resorption, 1,25(OH)2VD renal production and FGF23 bone production6”*

COMMENT

Discussion: The authors explain the relevance of the results. They describe a relevant limitation of the study: the missing data of the variable FGF23 which would be so important to make the article much more interesting. They underline that it is needed a further study that includes FGF23. Some of the conclusions made in the discussion are based upon the references and not based in study data (example: page 10 – line 11).

ANSWER

“*As stated by REFEREE F:*

*Por ser um estudo retrospetivo não permite, como os autores mencionam e bem, avaliar uma variável importante que é o valor do Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23).”*

COMMENT

Some unexplained results as the ones found in Chart 4G are interesting enough to put some new questions about the known pathophysiology of mineral bone disease in CKD.

ANSWER

*“After (page 11, line 8)*

 *…. unexplained negative slope.*

*The following was added:*

*“A possible explanation is that for values of eGFR above 80 ml/min per 1,73m2 (when [PTH]S values are the lowest), [P]S is driven by [PTH]S . Alternatively or in addition, an early rise of FGF23 when [PTH]S has not increased yet (see Fig. 3A) might produce the same effect.”*

COMMENT

Revisor D:

In my opinion this manuscript does not meet the requirements for the target audience of AMP. It doesn’t add much to our knowledge about CKD and bone homeostasis, it seems distant from clinical practice and moreover retrospective data was collected > 5 years.

ANSWER

 *The novelty of the paper is the presentation of a method of analysis of raw data which can be carried out by the clinician with a modest training in conventional statistic and in program packages which are generally*

*available (SPSS and EXCEL) (See also comments of REFEREE F)*

COMMENTS

Revisor F:

THE CALCIUM/PHOSPHORUS HOMEOSTASIS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: FROM CLINICAL EPIDEMIOLOGY TO PATHOPHYSIOLOGY

COMMENTs após revisão:

• É um trabalho interessante, que demonstra as alterações já conhecidas no metabolismo fosfo-cálcico no contexto da evolução da Doença Renal Crónica (DRC), mas que o faz utilizando uma forma de abordagem diferente do habitual, colocando novas “ferramentas de avaliação” à disposição dos clínicos.

• O termo fosfato, utilizado várias vezes ao longo do texto, deve ser substituido por fósforo (phosphorus) cujo simbolo químico é P.

ANSWER

“ *phosphate” was globally replaced by “phosphorus*”

COMMENT

• Quando os autores descrevem a metodologia (Material e métodos) e se referem à população em estudo, referem excluir os pacientes no estadio V de DRC (pacientes em terapêutica de substituição – diálise ou transplantação  renal) e excluem os pacientes medicados com vitamina D, o que me faz questionar em que estadio de DRC se encontra a população em estudo? A terapêutica com vitamina D é iniciada precocemente na evolução da DRC.

ANSWER

*Na altura em que este estudo foi feito poucos doentes (excluidos) tomavam vitamina D activa.*

COMMENT

• Seria importante que os autores referissem, se tiverem estes resultados, os valores de albumina sérica, que influenciam os valores da calcémia ou então mencionar que os valores de cálcio sérico estão corrigidos para o valor da albumina. Os valores do cálcio ionizado, o metabolito biologicamente ativo, deveriam também ser mencionados, por representar de forma mais fiável a importância do cálcio neste sistema.

ANSWER

*O uso das concentrações de cálcio corrigidas para a fracção não combinada com a albumina foi por nós analisado. Em primeiro lugar a medição de cálcio iónico tem de ser feita com eléctrodos iono-sensíveis. Dado que se trata de um estudo retrospectivo usando doentes de hospitais gerais só uma fracção dos doentes tinha albuminas medidas. Por outro lado na esmagadora maioria das publicações nesta área os dados apresentados são de cálcios totais e a nossa maior preocupação foi comparar os nossos resultados com os dados da literatura.*

*Estudos mais recentes mostram que o cálcio corrigido para a albumina não é superior ao cálcio total por si só e é menos especifico que o cálcio ionizado (Gauci C et al. Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 1592–1598;* *KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder, Kidney Int 2016).*

*Por estas razões o uso das concentrações séricas de cálcio total pareceu-nos razoável e tem sido aceite nas revistas internacionais em que temos publicado (Raposo JF et al.JCEM 2002;87(9):4330-40; Pires A et al. Nephron Clin Pract. 2009; 112(3): c137-47; Raposo JF et al. Endocrine 2012; 41(2):309-19).*

*Dado que temos 20 dias para responder não nos é possível a transformação das concentrações de cálcio totais para a fracção não combinada com albumina.*

*COMMENTS*

• Por ser um estudo retrospetivo não permite, como os autores mencionam e bem, avaliar uma variável importante que é o valor do Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23).

• A apresentação dos resultados é de fácil consulta e interpretação e a discussão está bem estruturada.

• Sugeria uma escolha mais restrita dos gráficos a apresentar já que o seu elevado número dispersa a transmissão da informação pretendida.

ANSWER

Ver resposta ao REVISOR B.