

PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO NEL PAZIENTE CON MALATTIA RENALE CRONICA ALLO STADIO 3-5 NON IN DIALISI

M. Cozzolino, L. Olivi, E. Voli, P. Ciceri, D. Brancaccio

U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Paolo, Milano

Prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism in non-dialyzed patients with stage 3-5 chronic kidney disease

Deficiencies in vitamin D and vitamin D receptor (VDR) activation adversely affect cardiovascular health in the general population and in people at high risk of cardiovascular disease, as well as contributing to secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease (CKD). Furthermore, epidemiological and observational data indicate that there is a close interrelationship between progressive renal dysfunction in CKD, cardiovascular disease, and mortality. The causes of death in patients even with only moderate kidney dysfunction are commonly associated with cardiovascular events. Modulation of vitamin D levels results in correlative regulatory effects on mineral homeostasis, hypertension, vascular disease, and calcification, as well as a number of other endpoints in cardiac and renal disease. The use of VDR activators to treat these and other parameters outside of cardiovascular and renal disease not only results in enhanced patient health but significantly lowers the risk of mortality in CKD and non-CKD patients with low systemic activity of vitamin D. The cardiovascular and renal systems continue to demonstrate their interrelated effects on each other, particularly when vitamin D and VDR signaling are considered. (G Ital Nefrol 2009; 26 (Suppl. S49): S30-5)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Calcimimetic,
CKD,
PTH,
Paricalcitol,
Vitamin D

PAROLE CHIAVE:

Calcimimetico,
Malattia renale
cronica,
Paratormone,
Paricalcitol,
Vitamina D

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Mario Cozzolino
U.O. Nefrologia e Dialisi,
A.O. "San Paolo"
Cattedra di Nefrologia
Università degli Studi
Via A. di Rudini, 8
20142 Milano
e-mail: mariocozzolino@hotmail.com

INTRODUZIONE

L'iperparatiroidismo secondario (IPTS) è una delle complicanze più frequenti in corso di malattia renale cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD) allo stadio 3-5 non in dialisi. L'IPTS è caratterizzato da aumentata sintesi e secrezione di PTH, iperplasia delle ghiandole paratiroidee e squilibrio a carico degli ioni bivalenti (1, 2). Esso è conseguenza di fattori quali l'ipocalcemia, la ritenzione di fosfati e la riduzione della sintesi di calcitriolo. In questi complessi meccanismi, altri fattori sono implicati nel determinare l'alterata sintesi e la secrezione di PTH, come il carico di alluminio, il diabete, gli estrogeni e le catecolamine (3). L'incremento dei livelli sierici di PTH è inoltre re-

sponsabile di una serie di conseguenze cliniche a lungo termine il cui *target* primario è lo scheletro. Oltre a ciò, si aggiunge una tossicità sistemica dell'IPTS a carico dell'apparato cardiovascolare, che spiega l'aumentato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare dei pazienti con CKD.

Nonostante gli intensi studi, i meccanismi che sono alla base dell'aumentata mortalità cardiovascolare dei pazienti uremici non sono noti, tuttavia si può assumere che l'imputato principale sia la deposizione di calcio a livello vascolare, che è stato identificato come un sicuro predittore di mortalità (4). Da tutto ciò si evince che il mantenimento dei livelli ottimali di PTH, fosforo e calcio sierici sia da considerare la base per scelte terapeutiche appropriate.

EPIDEMIOLOGIA

In un recente studio retrospettivo, Smith et al. (5), hanno valutato l'aderenza alla prescrizione terapeutica in pazienti affetti da CKD non ancora in dialisi rispetto alle alterazioni del metabolismo minerale e al raggiungimento dei parametri suggeriti dalle Linee Guida K/DOQI per i seguenti parametri: calcio, fosforo e PTH. I pazienti sono stati osservati nel periodo 2002-2005. Inoltre sono state valutate: il grado di insufficienza renale e le ospedalizzazioni per causa cardiovascolare. I pazienti con livelli di PTH più elevati mostravano un rischio aumentato di ospedalizzazioni per causa cardiovascolare. In particolare, i pazienti con un PTH ≥ 200 pg/mL avevano un rischio relativo di 2.16 (95% intervallo di confidenza, 1.09-4.29). Pertanto, questo studio supporta l'ipotesi di una forte associazione tra patologia ossea e cardiovascolare, anche nella popolazione con CKD non in dialisi.

Un altro studio di Byham-Gray et al. (6), ha recentemente analizzato due tipi di patologia ossea (aggressiva vs convenzionale) e la loro associazione con gli *outcomes* clinici, quali i livelli di iPTH, la calcemia corretta per albumina, la fosforemia e il prodotto calcio x fosforo. Sono stati studiati in maniera retrospettiva 173 pazienti in emodialisi *standard*, con ritmo trisettimanale, per un *follow-up* di 12 mesi (1 Gennaio-31 Dicembre 2005). I pazienti provenivano da 5 Centri di Dialisi, in cui 2 utilizzavano un regime terapeutico convenzionale (gruppo di controllo) e 3 un regime aggressivo (gruppo trattato). Si è osservata una significativa riduzione dei livelli di iPTH nel gruppo trattato in maniera più aggressiva (-20.3%) rispetto al gruppo di "controllo" (+48.1%). Inoltre, il gruppo in terapia "convenzionale" mostrava una media annuale di calcemia corretta di 0.25 ± 0.08 mg/dL più bassa rispetto al gruppo trattato. Infine, i livelli di fosforo sono risultati essere meglio controllati nel gruppo trattato in maniera aggressiva rispetto al gruppo di "controllo". È importante sottolineare il fatto che il 29.8% dei soggetti del gruppo trattato in maniera più aggressiva raggiungeva tutti i *target* delle Linee Guida K/DOQI per le alterazioni del metabolismo minerale. In conclusione, questo studio dimostra come un atteggiamento terapeutico più aggressivo per il trattamento delle alterazioni del metabolismo minerale sia più efficace rispetto alle terapie convenzionali nel soggetto uremico.

L'IPTS nel paziente con CKD si associa quindi alla malattia cardio-vascolare, anche se questo link andrebbe meglio definito. In un recente studio (7), è stato analizzato se i livelli di PTH rappresentino un fattore di rischio indipendente di patologia cardiovascolare in 4472 pazienti con CKD allo stadio 3 o 4, afferenti alla *National Kidney Foundation Kidney Early Evaluation Program* (KEEP). Sono stati considerati 3 terzi di

PTH: <35, tra 35 e 70, >70 pg/mL. Gli Autori mostrano come i pazienti con CKD allo stadio 3 e 4, con PTH >70 pg/mL, e quindi superiore alla norma, abbiano un rischio maggiore di sviluppare un evento C-V serio.

Negli Stati Uniti circa il 38% dei pazienti allo stadio 3 e il 68% di quelli allo stadio 4 rientrano nei criteri diagnostici per l'IPTS. Molti studi dimostrano come nella pratica clinica né l'ipocalcemia né l'iperfosfatemia sono indicatori affidabili di IPTS. Al contrario, un metodo affidabile per l'individuazione di IPTS in fase precoce, è la concentrazione di PTH sierico per dosaggi multipli una volta che la velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) scenda al di sotto di 60 mL/min/1.73 m² (Tab. I).

L'IPTS che si sviluppa in corso di CKD è determinato prevalentemente da tre fattori quali l'ipocalcemia, l'iperfosforemia e il deficit di $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Lo squilibrio nei livelli di fosforo e vitamina D, in parte per via indiretta attraverso l'ipocalcemia, stimola le cellule paratiroidee a proliferare (8), inducendo iperplasia delle ghiandole paratiroidee con conseguente aumentata sintesi e secrezione di PTH (9, 10). Inoltre calcio e $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ regolano la trascrizione del gene del PTH riducendo i propri recettori presenti sulle ghiandole paratiroidee, riduzione che le rende resistenti alla soppressione della secrezione di PTH da parte di calcio e $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (8).

Gli alti livelli di PTH inducono la sindrome tipica dell'IPTS caratterizzata da disturbi a livello cardiovascolare (ipertrofia ventricolare sinistra e insufficienza cardiaca congestizia) e osseo, causando un aumento della mortalità (11, 12). Negli ultimi anni, vista l'influen-

TABELLA I - I LIVELLI TARGET RACCOMANDATI DALLE LINEE GUIDA K/DOKI NELLA MALATTIA RENALE CRONICA ALLO STADIO 3-5 NON IN DIALISI

Parametri	Raccomandazioni
PTH intatto (pg/mL)	CKD stadio 3 (GFR stimata 30-59 mL/min): 35-70
	CKD stadio 4 (GFR stimata 15-29 mL/min): 70-110
Ca sierico (mg/dL) corretto per albumina	8.4-10.2
P sierico (mg/dL)	2.7-4.6
Limite d'assunzione di Ca (mg/die)	<1500 per chelanti del fosforo a base di calcio
	<2000 per chelanti del fosforo a base di calcio e dieta
25(OH) vitamina D (nmol/L)	>30

za reciproca fra la patologia cardiovascolare e ossea nell'IPTS, si tende ad utilizzare un unico termine che le definisce entrambe: "bone-vascular disease".

LE NUOVE LINEE GUIDA KDIGO

Recentemente (1 Agosto 2009) sono state pubblicate dalla *National Kidney Foundation* le Linee Guida KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) per la diagnosi, prevenzione e trattamento della CKD-MBD (*Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder*) (13).

Lo scopo di queste nuove Linee Guida è quello di assistere il "Nefrologo clinico" nella cura dei soggetti sia in età adulta sia in età pediatrica, affetti da CKD-MBD, agli stadi della CKD 3-5 non in dialisi, in dialisi, o trapiantati di rene. Le Linee Guida contengono raccomandazioni su come valutare e trattare le alterazioni del metabolismo minerale. Quali parametri biochimici considerare, quando eseguire una ago biopsia ossea, come e quando valutare le complicanze cardiovascolari in questi pazienti. Inoltre, vengono illustrate i trattamenti per la cura dell'iperfosforemia, dell'iperparatiroidismo e della patologia osteo-scheletrica nei pazienti con CKD allo stadio 3-5, in dialisi e non.

In Tabella II vengono riportati i nuovi parametri suggeriti dalle KDIGO per i pazienti con malattia renale cronica allo stadio 3-5 non in dialisi.

LA PREVENZIONE DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO NELLE FASI 3-5 DELLA MALATTIA RENALE CRONICA

È noto che quando decresce il filtrato glomerulare (GFR), si riduce anche l'1-alfa idrossilasi renale e di conseguenza diminuiscono i livelli sierici di 1.25-dihydroxivitamina D. Questo evento si osserva piuttosto

precocemente, a partire dallo stadio 2 della CKD (GFR 60-90 mL/min), quando ancora non si sono verificate variazioni dei livelli di fosforemia e calcemia (14). Man mano che l'insufficienza renale progredisce, aumenta il numero di pazienti con bassi livelli di calcitriolo circolanti ed elevati livelli di PTH. Il deficit di calcitriolo innesca 2 eventi principali: 1) la riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio con conseguente ipocalcemia; 2) un ridotto controllo genomico sul pre- e pro-PTHmRNA; entrambi gli eventi rappresentano uno stimolo importante alla sintesi e secrezione del PTH. Inoltre, negli stadi 3 e 4 della CKD esiste la peggiore combinazione di eventi poiché gli aumentati livelli di fosforo serici possono essere un ulteriore stimolo per la secrezione di PTH, indipendentemente dall'effetto dei bassi livelli di Vitamina D.

In questa condizione l'acidosi metabolica (15) è inoltre capace di ridurre ulteriormente l'attività dell'1-alfa-idrossilasi e di rendere l'osso più sensibile nei confronti del PTH. Un'altra condizione che può essere alla base dell'aumentata sintesi di PTH nei pazienti uremici è la carenza di 25OH-idrossivitamina D [25(OH)D], che può essere presente anche in pazienti con funzione renale normale (16). In questi casi in teoria si apre la possibilità di usare il 25(OH)D nella terapia di un particolare sottogruppo di pazienti uremici affetti da iperparatiroidismo secondario. Tuttavia, Gallieni et al. (17), hanno dimostrato che il calcitriolo è essenziale nel potenziare l'uptake del 25(OH)D all'interno dei monociti, suggerendo quindi che entrambi, il 25(OH)D e il calcitriolo, devono essere dati in combinazione nei casi di pazienti uremici con deficit di 25(OH)D. Questa affermazione si basa anche sull'osservazione che il calcitriolo potenzia l'espressione della megalina a livello tubulare (18), essenziale per il passaggio del 25(OH)D ultrafiltrato all'1-alfa-idrossilasi nel tubulo renale prossimale.

TABELLA II - I LIVELLI TARGET RACCOMANDATI DALLE LINEE GUIDA KDIGO NELLA MALATTIA RENALE CRONICA ALLO STADIO 3-5 NON IN DIALISI

Parametri	Raccomandazioni
PTH intatto (pg/mL)	Non conosciuto il livello di normalità Prima di ridurre i livelli di PTH, trattare l'iperfosforemia, l'ipocalcemia e/o il deficit di Vitamina D Utilizzare gli analoghi della Vitamina D se i livelli di PTH rimangono elevati a livelli superiori ai valori di normalità
Ca sierico (mg/dL)	Mantenere la calcemia nel range di normalità
P sierico (mg/dL)	Mantenere la fosforemia nel range di normalità
Controllo fosforemia	Chelante del fosforo senza calcio se presente ipercalcemia, calcificazioni vascolari, malattia adinamica dell'osso, o PTH costantemente ridotto

Molti studi hanno recentemente dimostrato che i pazienti affetti da insufficienza renale cronica, anche nelle fasi precoci della loro malattia, possono già presentare calcificazioni vascolari e quindi essere soggetti a coronaropatie, vasculopatia periferica, ipertrofia cardiaca e *outcomes* infausti (19, 20). Il carico di fosforo è considerato il maggiore responsabile delle calcificazioni vascolari attraverso la stimolazione del *Core binding factor alpha 1* (Cbfa 1), un fattore in grado di mutare il fenotipo delle cellule muscolari lisce vascolari in cellule simil-osteoblastiche (21).

L'acquisizione di un'adeguata strategia e del giusto *timing* per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti con CKD diventa di cruciale importanza. La valutazione preliminare dei livelli sierici della 25-idrossivitamina D e l'eventuale conseguente loro correzione mediante l'utilizzo dell'ergocalciferolo per ridurre i livelli di PTH e promuovere il fronte di mineralizzazione osseo e la deposizione di calcio nelle ossa, godono di un consenso generale (22). Mentre non esiste alcuno studio che indichi una maggiore appropriatezza circa l'uso del 25(OH)D₃ nei pazienti con CKD, parecchi studi mostrano l'effetto positivo del calcitriolo, del doxercalciferolo e del paracalcitolo sulla soppressione del PTH in pazienti con CKD moderata (23, 24). La supplementazione con calcitriolo in fase precoce nei pazienti con CKD, trova supporto in recenti evidenze che indicano che in fase 3 e 4 la prevalenza dei pazienti con bassi livelli di calcitriolo ed elevato PTH è alta (15).

È noto che l'osteopenia e l'osteoporosi sono fattori prognostici negativi per quel che riguarda la sopravvivenza dei pazienti con insufficienza renale cronica. Perciò diventa necessario adottare qualsiasi tipo di strategia mirata ad incrementare la mineralizzazione ossea per migliorare gli *outcomes* scheletrici e cardiovascolari. I possibili effetti positivi della somministrazione precoce degli analoghi della Vitamina D ai pazienti in fase 3 e 4 della CKD sono supportati da dati recentemente pubblicati da Rix et al. (25), che dimostrano come l'alfacalcidiolo somministrato per parecchi mesi sia in grado di ridurre il *turnover* osseo e di aumentare la densità minerale ossea, nonché di ottenere un soddisfacente controllo del PTH.

Comunque sia, considerato che anche modeste elevazioni dei valori di PTH (per esempio >60 pg/mL), sono associate con una significativa perdita ossea nei pazienti in fase 3 e 4 della CKD, è consigliabile mantenere i livelli di PTH all'interno del normale *range* non solo per prevenire la perdita ossea e l'iperplasia paratiroidea, ma anche per controllare i possibili effetti negativi del deficit di Vitamina D sull'apparato cardiovascolare.

IL TRATTAMENTO DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO NELLE FASI 3-5 DELLA MALATTIA RENALE CRONICA

I VDRA (Vitamin D Receptor Activators)

La sintesi di PTH e la proliferazione delle cellule paratiroidee è controllata e subordinata all'attivazione dei recettori della Vitamina D (VDR) (8). Ciò diventa evidente in caso di insufficienza renale quando a causa dei bassi livelli di Vitamina D circolante si ha diminuzione del numero di VDR a livello paratiroideo con conseguente aumento della sintesi di PTH e iperplasia paratiroidea (26). Dato il meccanismo d'azione della Vitamina D, sono stati sviluppati dei farmaci con azione di attivazione dei VDR quali ad esempio calcitriolo e paracalcitolo, che inibendo specifici fattori di crescita sono in grado di controllare la proliferazione delle cellule paratiroidee. I farmaci di questa classe si dividono in tre classi con calcitriolo che appartiene alla prima generazione e paracalcitolo alla terza. Il paracalcitolo è il farmaco più interessante di questa classe per la riduzione dell'effetto iperfosforemico e ipercalcemizzante presenti nel calcitriolo, probabilmente dovuto alla diminuzione dell'assorbimento di calcio e fosforo a livello intestinale (27). L'utilità degli attivatori dei VDR è dimostrata in studi retrospettivi dove viene dimostrato che il trattamento con questi farmaci riduce la mortalità per tutte le cause (28), e migliora la morbilità (29). Il paracalcitolo ha una finestra terapeutica più ampia dei suoi predecessori e il suo utilizzo nei pazienti con CKD in fase 3 e 4 ha il suo razionale nell'efficacia di questo farmaco nella soppressione dei livelli di PTH con minimo effetto sui livelli di calcio e fosforo.

IL CINACALCET IN CKD ALLO STADIO 3 E 4

I calciomimetici, composti in grado di aumentare la sensibilità del sensore del calcio (CaSR), interagendo con il dominio intramembranoso del CaSR stesso, si sono dimostrati nelle esperienze precliniche efficaci nel ridurre i livelli di PTH, impedendo lo sviluppo dell'iperplasia ghiandolare, inducendo la regressione dell'osteite fibrosa e prevenendo lo sviluppo delle calcificazioni vascolari (30). Gli studi clinici, che hanno esclusivamente utilizzato il Cinacalcet HCl, hanno confermato l'efficacia del farmaco sia nel controllo dell'IPHS nel paziente in dialisi che, più recentemente, nei soggetti affetti da iperparatiroidismo primitivo. In particolare, nel soggetto uremico in dialisi il Cinacalcet ha dimostrato un profilo di efficacia importante, riducendo i livelli di PTH senza aumentare quelli di calcio e di fosforo (31). Gli effetti collaterali riportati sono riferibili a disturbi gastroenterici e ipocalcemia, il

più delle volte asintomatica (32).

L'uso del cinacalcet è stato inoltre prospettato nel controllo dell'IPTS persistente dopo il trapianto di rene e nei soggetti con CKD allo stadio 3-4 (33). Prime esperienze non sembrano incoraggianti in tal senso. Il limite più importante della terapia affidata ai calciomimetici è che essa non costituisce una correzione patogenetica della patologia osteo-metabolica dell'IPTS e deve pertanto essere affiancata alle terapie che agiscono in modo correttivo su quelli che sono gli elementi eziopatogenetici certi (deficit e resistenza alla Vitamina D, bilancio positivo del fosforo, bilancio negativo calcio). L'uso dei calciomimetici, che rappresenta comunque un importante avanzamento nel campo della terapia dell'IPTS dell'uremia, dovrà inoltre essere oggetto di uno stretto controllo clinico per le potenziali interferenze con altri sistemi cellulari dove le sue funzioni sono ancora poco note.

RIASSUNTO

Una delle complicanze più frequenti in corso di malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease, CKD) allo stadio 3 e 4 è rappresentata dall'iperparatiroidismo secondario (IPTS). Le calcificazioni vascolari e la patologia

cardiovascolare sono spesso presenti nei soggetti affetti da CKD e rappresentano la prima causa di mortalità nei pazienti in dialisi, cosicché la prevenzione e la terapia dell'IPTS e delle alterazioni del metabolismo minerale rappresentano due passaggi chiave nel trattamento dei pazienti con CKD allo stadio 3-5 non in dialisi. Il trattamento classico dell'IPTS, nei pazienti affetti da CKD, con calcitriolo e chelanti del fosforo a base di sali di calcio ha portato ad aumento della deposizione di calcio-fosfato nei tessuti molli. Per i pazienti in dialisi, studi recenti hanno documentato come i nuovi chelanti del fosforo non contenenti né calcio né alluminio (sevelamer, lantano carbonato), gli attivatori selettivi del recettore della vitamina D, VDRA (paracalcitolo), meno ipercalcemizzanti e iperfosforemizzanti, e i calciomimetici (cinacalcet), siano efficaci nel trattamento dell'IPTS e potenzialmente utili nella prevenzione dei processi di calcificazione extrascheletrica. In questo ambito il paracalcitolo orale si pone farmaco di prima scelta nella prevenzione e terapia dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti con CKD allo stadio 3-5 non in dialisi.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Silver J. Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplantation* 2000; 15 (Suppl. 5): 2-7.
2. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl* 1999; 73: S14-9.
3. Bro S, Olgaard K. Effects of excess PTH on nonclassical target organs. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 606-20.
4. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938-42.
5. Smith DH, Johnson ES, Thorp ML, Yang X. Adherence to K/DOQI bone metabolism guidelines. *J Ren Nutr* 2009; 19: 334-42.
6. Byham-Gray L, Drasher T, Deckman K, et al. Effect of aggressive osteodystrophy management on clinical outcomes in stage 5 chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2009; 19: 321-33. Epub 2009 May 23.
7. Bhuriya R, Li S, Chen SC, McCullough PA, Bakris GL. Plasma parathyroid hormone level and prevalent cardiovascular disease in CKD stages 3 and 4: an analysis from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2009; 53 (4 Suppl. 4): S3-10.
8. Parfitt AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth. *Kidney Int* 1997; 52: 3-9.
9. Cozzolino M, Butti A, Chiarelli G, et al. New insights in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *G Ital Nefrol* 2005; 22: 329-36.
10. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Galassi A, Slatopolsky E, Dusso A. Pathogenesis of parathyroid hyperplasia in renal failure. *J Nephrol* 2005; 18 (1): 5-8.
11. Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E. Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2511-6.
12. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 429-36.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; (113): S1-130.
14. Cozzolino M, Gallieni M, Brancaccio D, Arcidiacono T, Bianchi G, Vezzoli G. Vitamin D retains an important role in the pathogenesis and management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Nephrol* 2006; 19: 566-77.
15. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31-8. Epub 2006 Nov 8.
16. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 187-92.
17. Gallieni M, Kamimura S, Ahmed A, et al. Kinetics of monocyte 1alpha-hydroxylase in renal failure. *Am J Physiol* 1995; 268: F746-53.

18. Liu W, Yu WR, Carling T, et al. Regulation of gp330/megalin expression by vitamins A and D. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 100-7.
19. Raggi P, Boulay A, Chasin-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695-701.
20. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H.. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731-40.
21. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 1997; 89: 747-54.
22. González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004; 24: 503-10. Epub 2004 Sep 22.
23. Coburn JW, Maung HM, Elangovan L, et al. Doxercalciferol safely suppresses PTH levels in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 877-90.
24. Coyne D, Acharya M, Qiu P, et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 263-76.
25. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 1084-93.
26. Szabo A, Merke J, Beier E, Mall G, Ritz E. 1,25(OH)₂ vitamin D₃ inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. *Kidney Int* 1989; 35: 1049-56.
27. Slatopolsky E, Cozzolino M, Finch JL. Differential effects of 19-nor-1,25-(OH)₂D₂ and 1α-hydroxyvitamin D₂ on calcium and phosphorus in normal and uremic rats. *Kidney Int* 2002; 62 (4): 1277-84.
28. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1115-25. Epub 2005 Feb 23.
29. Dobrez DG, Mathes A, Amdahl M, Marx SE, Melnick JZ, Sprague SM. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (5): 1174-81. Epub 2004 Mar 5.
30. Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, et al. Relationship between parathyroid calcium-sensing receptor expression and potency of the calcimimetic, cinacalcet, in suppressing parathyroid hormone secretion in an in vivo murine model of primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 153 (4): 587-94.
31. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1516-25.
32. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al. Achieving NFK-K/DOQI TM bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005; 67: 760-71.
33. Chonchol M, Locatelli F, Abboud HE, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Cinacalcet HCl in Participants With CKD Not Receiving Dialysis. *Am J Kidney Dis* 2008 Dec 23.