



RUOLO DEL PARACALCITOL NELLA TERAPIA CONSERVATIVA DELLA MALATTIA RENALE CRONICA: STATO DELL'ARTE E... UNMET NEEDS

Sara Mascia, Carlo Garofalo, Gerardo Donnarumma, Renata Di Pietro, Maria Elena Liberti, Mario Pacilio, Adelia Sagliocca, Pasquale Zamboli, Roberto Minutolo, Giuseppe Conte, Luca De Nicola

Seconda Università degli Studi di Napoli, Cattedra di Nefrologia, Napoli

Role of paracalcitol in the management of non-dialysis CKD: state of art and... Unmet needs

Chronic kidney disease (CKD) is associated with a high risk of cardiovascular morbidity and mortality due to the high prevalence of traditional risk factors and the presence of factors specific to CKD. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism are the earliest complications in CKD, and observational data show that low plasma vitamin D is an independent predictor of death in patients with CKD. Oral supplementation with active oral vitamin D appears to be associated with greater survival but a significant improvement in renal outcome has not been demonstrated, probably because of its unwanted side effects (increase in plasma calcium and phosphate levels). Oral paracalcitol, a new vitamin D receptor activator, is now available for CKD patients not yet on dialysis. It suppresses PTH with a low incidence of increased serum calcium and phosphate levels in patients treated with dialysis and when high doses are administered. Furthermore, recent data show that paracalcitol treatment in CKD patients also results in a significant reduction of albuminuria, which is a major risk factor for cardiorenal outcome. The antiproteinuric effect of paracalcitol appears to be the result of intrarenal suppression of the renin-angiotensin system (RAS). Therefore, paracalcitol may be mostly effective in reducing albuminuria in patients already treated with RAS inhibitors who show compensatory increments of RAS components. Studies in large patients series and with adequate follow-up are needed to evaluate the effects of long-term paracalcitol treatment in CKD and its potential role in improving renal outcome in comparison not only with placebo but also other vitamin D metabolites and analogues.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Chronic kidney disease,
Secondary Hyperparathyroidism,
Paracalcitol,
Vitamin D,
VDRA

PAROLE CHIAVE:

Insufficienza renale cronica,
Iperparatiroidismo secondario,
Paracalcitolo,
Proteinuria,
VDRA,
Vitamina D

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Luca De Nicola
Seconda Università degli Studi di Napoli
c/o U.O.C. Nefrologia e Dialisi - P.O. S.M.d.P. Incurabili
Via Maria Longo 50
80138 Napoli
e-mail: luca.denicola@unina2.it

VITAMINA D E RISCHIO CARDIO-RENALE NELLA MALATTIA RENALE E CRONICA

Malattia renale cronica: patologia ad elevato impatto sanitario

La Malattia Renale Cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD) è ormai riconosciuta come una reale emergenza sanitaria (CDC, *Weekly Morbidity and Mortality Report*, March 2nd 2007). Circa il 13% degli Americani ha evidenza di danno renale o di insufficienza renale e circa il 6% ha un filtrato glomerulare (GFR) inferiore a 60 mL/min, che rappresenta il valore soglia per la definizione di CKD franca (1). La prevalenza aumenta sino al 15-30% negli anziani e supera il 50% nei

soggetti affetti da malattie circolatorie e metaboliche. È atteso, inoltre, un raddoppio nei prossimi anni dei pazienti nefropatici secondario alla crescente incidenza di ipertensione, diabete mellito di tipo 2 e sindrome metabolica (2). Una analoga prevalenza di CKD è stata stimata in Italia come nel resto di Europa (3-7).

La crescente dimensione della popolazione CKD comporta un aumento dei pazienti che annualmente raggiungono la fase terminale della malattia (*end stage renal disease*, ESRD) e necessitano quindi di terapia dialitica o trapianto renale. L'ultimo rapporto del Registro Italiano di Dialisi e Trapianto (50° Congresso della Società Italiana Nefrologia, Bologna, 7-10 Ottobre 2009 - disponibile online: www.sin-italy.it).

org) mostra che in Italia sono circa 50000 i pazienti ESRD prevalenti con più di 9000 nuovi casi/anno. In questa popolazione le problematiche sono gravi: elevata mortalità (14 pazienti/100/anno), complessità delle comorbidità, alti costi della terapia dialitica. Il "problema ESRD" non è l'unico dato allarmante. Nella popolazione di pazienti con CKD in fase non dialitica, infatti, la mortalità da cause cardiovascolari (CV) è altrettanto elevata, aumentando in maniera esponenziale fino a sei volte con il ridursi del GFR rispetto ai soggetti con normo-funzione renale (7-18). Il maggiore rischio CV del paziente nefropatico rispetto alla popolazione generale è attribuibile non solo ad una maggiore prevalenza dei principali fattori di rischio tradizionali (ipertensione, dislipidemia, obesità), ma anche, e soprattutto, alla presenza di fattori specifici della malattia renale rappresentati da albuminuria, anemia e alterazioni del metabolismo minerale (Calcio-Fosforo-Paratormone (PTH)-vitamina D) (8).

CKD e deficit di vitamina D

La fonte principale di vitamina D per l'uomo è rappresentata dalla sintesi cutanea legata all'esposizione alla luce solare. Questa reazione non enzimatica di conversione del 7-diidrocolesterolo in colecalciferolo (vitamina D₃) da parte dei raggi ultravioletti assicura circa l'80-90% del fabbisogno individuale di vitamina D. Le fonti di colecalciferolo alimentari sono invece molto scarse, pertanto nei paesi nordici, in cui l'esposizione alla luce solare è particolarmente carente, molti cibi sono arricchiti con vitamina D sintetica (vitamina D₂ o ergocalciferolo) (19).

Il colecalciferolo e l'ergocalciferolo hanno una breve emivita in circolo (circa 24 ore), ma grazie alla loro natura lipofila possono rimanere immagazzinati nel tessuto adiposo per circa 2 mesi. Entrambe le forme di vitamina D vengono metabolizzate dall'enzima 25 idrossilasi, presente principalmente a livello epatico, nei corrispettivi derivati: 25(OH)D₃ (calcidiolo) e 25(OH)D₂ (ergocalcidiolo), genericamente indicati come 25(OH)D o 25-D. La 25-D viene successivamente idrossilata in posizione 1 per essere convertita nella forma attiva, la 1.25(OH)₂D (calcitriolo). Le cellule del tubulo prossimale renale sono il sito in cui è maggiormente presente l'enzima 1- α idrossilasi, per cui i livelli plasmatici di 1.25-D dipendono principalmente dalla sintesi renale. È inoltre ben documentato che numerosi altri tessuti e oltre 30 tipi cellulari possiedono la 1- α idrossilasi e sono quindi in grado di produrre vitamina D attiva a livello locale, con effetti benefici autocrini e paracrini indipendenti dai livelli sierici di PTH e dal grado di funzione renale (19).

La sintesi renale di calcitriolo è un processo strettamente dipendente sia dalla disponibilità di substrato,

sia dalle concentrazioni ematiche di calcio (Ca), fosforo (P), PTH, FGF-23 (fattore di crescita dei fibroblasti 23 od ormone fosfaturico) e dai livelli sierici del calcitriolo stesso. Aumentati livelli sierici di PTH o ridotte concentrazioni di P attivano la 1- α idrossilasi e ne stimolano la trascrizione genica, incrementando la sintesi di calcitriolo. Al contrario, l'ipercalcemia ha azione inibitoria sia diretta sull'enzima sia mediata dall'azione del PTH, che ne riduce la sintesi. L'FGF-23 presenta un'azione opposta a quella del PTH, inibendo la 1- α idrossilasi ed infine lo stesso calcitriolo ha un'azione di *down-regulation* sulla propria produzione, sopprimendo la sintesi dell'enzima (19).

I livelli plasmatici ottimali di 25-D sono ancora oggetto di discussione. Attualmente si ritiene adeguato un livello compreso tra 40 e 80 ng/mL, mentre si parla di "insufficienza" per concentrazioni di 25-D comprese tra 30 e 10 ng/mL e di "deficit" per livelli inferiori a 20 ng/mL (19).

Tra le alterazioni del metabolismo minerale della CKD, il deficit di vitamina D attiva (1.25-diidrossivitamina D₃ o calcitriolo) è la complicanza metabolica più precoce. La riduzione nei nefropatici dei livelli di calcitriolo è secondaria a diversi fattori, in primis la minore esposizione al sole, i bassi introiti nutrizionali e l'aumentata resistenza cutanea che riducono la disponibilità di substrato (25-D). Con il progredire della nefropatia, inoltre, lo stato di deficit è aggravato dalla riduzione della 1- α idrossilasi renale causata sia dalla minore produzione dell'enzima per riduzione del parenchima renale che dall'aumento dei livelli di fosforo ed FGF-23 che ne sopprimono l'attività (19).

Nei pazienti nefropatici i livelli di calcitriolo si riducono già per valori di GFR <80 mL/min/1.73 m² e la prevalenza di deficit significativi (<22 pg/mL) aumenta al ridursi del GFR, dal 30% dei pazienti con GFR 59-30 al 60% dei pazienti con GFR <30 (20, 21). Risultati analoghi sono stati ottenuti dosando i livelli di 25-idrossivitamina D; in 168 pazienti con CKD in trattamento conservativo, livelli di 25-D <15 ng/mL che testimoniano un deficit significativo, sono stati osservati nel 29% dei pazienti con CKD stadio 3, 37% nello stadio 4 e 56% nello stadio 5 (22). Lo studio ha dimostrato inoltre la presenza di una correlazione significativa tra livelli di 25-D₂ e 1.25-D₃ (r=0.41, P<0.001).

Il deficit di vitamina D endogena è causa principale di iperparatiroidismo secondario (SHPT), da ridotta attività inibitoria sulla secrezione paratiroidea.

Nella CKD i ridotti livelli di calcitriolo contribuiscono, assieme all'ipocalcemia ed all'iperfosforemia, allo sviluppo di SHPT. In particolare, l'aumento di PTH compare pressoché contemporaneamente al deficit di calcitriolo, ossia per valori di GFR <70 mL/min/1.73 m² (22-25), laddove il contributo dell'iperfosforemia e dell'ipocalcemia al SHPT diventa significativo solo nei

gradi più avanzati di CKD (GFR <30 mL/min/1.73 m²) (26-28). SHPT è una complicanza importante della CKD, determinando non solo l'osteodistrofia (malattia ad alto turnover osseo, osteite fibrosa) ma anche complicanze non scheletriche, quali calcificazioni CV, calcificazioni tissutali, immunodepressione e soppressione dell'eritropoiesi (29, 30). Inoltre, la diminuzione dei livelli di vitamina D endogena in CKD potrebbe, in base a dati sperimentali, contribuire anche allo sviluppo di malattia dell'osso adinamico (31). Questa patologia, caratterizzata da aumentato rischio di fratture spontanee a seguito di ridotta attività osteoblastica e ridotta mineralizzazione, è associata a livelli bassi di PTH, che in molti casi sono osservati in corso di eccessiva supplementazione di vitamina D e calcio (29, 31).

Diversi studi osservazionali sostengono l'evidenza che bassi livelli di vitamina D siano associati alla progressione della CKD e ad un aumento della mortalità. Lo studio di Ravani et al. (22), ha osservato su 168 pazienti CKD stadio II-V non in dialisi, sottoposti ad un *follow-up* di 48 mesi, una relazione indipendente ed inversa tra i livelli plasmatici di 25-D e gli *outcomes* dello studio, ESRD e morte.

Una analisi recente del *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) condotta in un campione di circa 3000 pazienti CKD stadio 1-4 ha mostrato che livelli bassi di 25-D (<15 ng/mL) sono predittivi di un aumento della mortalità da ogni causa (32). Questi effetti potrebbero essere mediati in parte dall'aumento dei livelli di PTH; in 4472 pazienti con CKD stadio 3 e 4, esaminati dal *National Kidney Foundation Kidney Early Evaluation Program* (KEEP), livelli di PTH >70 pg/mL sono stati, infatti, associati ad una maggiore prevalenza di malattia CV indipendentemente dai fattori di rischio tradizionali e dai livelli di calcio e fosforo (31). Inoltre, nel *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* in 1370 soggetti, di cui la metà con CKD, i livelli di 25-D sono risultati inversamente proporzionali alla comparsa de novo di calcificazioni coronariche (33). Nell'insieme, questi dati, nonché la presenza di 1 α -idrossilasi nelle cellule vascolari, sono suggestivi di un ruolo della vitamina D attiva nel prevenire i processi aterosclerotici, e potrebbero estendere ai pazienti CKD l'associazione tra ipovitaminosi D ed eventi CV fatali e non fatali già ampiamente dimostrata nella popolazione generale (34-37).

A supporto della relazione tra livelli di vitamina D endogena e sopravvivenza, diversi studi *in vitro* hanno evidenziato il ruolo cruciale della vitamina D nel ridurre i processi infiammatori e fibrotici, nel migliorare la risposta immunitaria e la funzione delle cellule cardiache e vascolari, e nel limitare l'attività del sistema renina-angiotensina (SRA) (38). Tra questi effetti "pleiotropici" è di grande interesse per le potenziali implicazioni cliniche la relazione tra vitamina D e SRA. In

particolare, topi resi privi del recettore della vitamina D (VDR), modello *knockout* di deficit di vitamina D, hanno mostrato un aumento dei livelli periferici di angiotensina II e tissutali di renina (39, 40); al contrario, un'aumentata espressione del VDR indotta in topi transgenici a livello delle cellule iuxtglomerulari ha determinato una riduzione del 50% dell'espressione intrarenale di renina indipendentemente dalla pressione arteriosa, livelli di Ca e PTH (41).

Effetti della supplementazione di vitamina D in CKD

Vista l'importanza della vitamina D sia per il suo ruolo nel controllo del SHPT sia per i suoi effetti pleiotropici "non classici", indipendenti dall'azione sul metabolismo del calcio, appare evidente la necessità di mantenere adeguati i livelli di plasmatici di 25-D nella CKD.

Diversi studi hanno dimostrato nei pazienti con CKD stadio III e IV che la correzione del deficit di vitamina D con ergocalciferolo o colecalciferolo determina un incremento significativo dei livelli di vitamina D-25 e di 1.25-D e tende a ridurre i livelli di PTH (42-44).

Il trattamento con vitamina D2 e D3 appare quindi indicato come supplemento in caso di deficit di 25-D e di 1.25-D nei pazienti in normofunzione renale e nei primi stadi della CKD e si è dimostrato efficace nel ripristinare le riserve di vitamina D, con un effetto di soppressione parziale del PTH (45).

Al ridursi del GFR tuttavia, l'effetto di soppressione del PTH diventa sempre meno evidente, pertanto a tale scopo diventano preferibili gli agonisti biologicamente attivi dei VDR, (45) rappresentati dal calcitriolo, la cui efficacia nel controllo del SHPT è ormai ben documentata, e dai suoi analoghi sintetici recentemente formulati, principalmente il paracalcitolo, il cui utilizzo nella pratica clinica è oggetto di questa trattazione. Entrambi sono in grado di sopprimere il PTH in maniera dose-dipendente ed a prescindere dal grado di insufficienza renale.

Inoltre, è disponibile in commercio l'alfacalcidolo, un pro-ormone sintetico (1 α (OH)D3), che richiede l'idrossilazione epatica in posizione 25 per essere attivato. Esso presenta nella CKD le stesse indicazioni del calcitriolo.

È da notare che nella CKD avanzata, indipendentemente dall'uso di vitamina D attiva, spesso è presente carenza di 25-D, talvolta anche severa (19). In questi casi la monoterapia con D2 o D3 in pazienti con GFR <50 mL/min/1.73m² risulta insufficiente per mantenere adeguati i livelli ematici di 1.25 D (19); tuttavia la supplementazione di queste sostanze potrebbe giocare un ruolo nella prevenzione dell'osteomalacia e potrebbe avere altri effetti benefici (45).

La somministrazione di calcitriolo è risultata efficace nel ridurre i livelli di PTH, e studi retrospettivi in

vaste coorti di pazienti hanno evidenziato un'associazione inversa tra uso di vitamina D e mortalità in pazienti uremici in trattamento dialitico (46-48).

Nella CKD non-dialitica, la Letteratura disponibile è meno ricca ma incoraggiante. Un recente studio osservazionale, eseguito in 520 pazienti maschi anziani (*US veterans*, età media 70 anni) con CKD non in fase dialitica (GFR 30.8 ± 11.3 mL/min/1.73m²), ha evidenziato una associazione tra trattamento con calcitriolo orale e sopravvivenza (49). Analoghi risultati sono stati ottenuti in una più ampia popolazione di *US veterans* con CKD: Shoben et al. (50), hanno osservato su 1418 pazienti con CKD non in dialisi (stadio III-V) sottoposti ad un *follow-up* di circa 1.9 anni che il trattamento con calcitriolo orale è associato ad una riduzione del 26% del rischio di morte (95% CI: dal 5 al 42% inferiore; $P=0.016$) e ad un rischio di *endpoint* composito di morte o dialisi più basso del 20% (95% CI: dall'1 al 35% inferiore; $P=0.038$). L'uso di calcitriolo si associava tuttavia ad un maggiore rischio di ipercalcemia rispetto ai non trattati.

L'insieme di questi dati sulla supplementazione di vitamina D esogena in CKD dialitica e non-dialitica potrebbero pertanto confermare gli effetti positivi sulla sopravvivenza del paziente nefropatico, suggeriti negli studi che indagavano sulla associazione tra livelli di vitamina D endogena e prognosi, ma, allo stesso tempo, indicano che la protezione ottenuta con la terapia sostitutiva *standard* (calcitriolo, alfacalcidolo) non è completa in quanto non associata al miglioramento della prognosi renale verosimilmente a causa degli effetti collaterali (aumento del prodotto calcio-fosforo con conseguente danno tubulointerstiziale da precipitazione di cristalli di fosfato di calcio).

La necessità di ulteriori studi è supportata dai dati di due recenti meta-analisi *Cochrane* che, analizzando gli studi disponibili in dialisi e CKD non-dialitica, concludono che non abbiamo ancora evidenze definitive su sopravvivenza e rischio CV della supplementazione di diverse formulazioni di vitamina D (51, 52). Gli Autori, inoltre, ipotizzano che il mancato effetto clinico sia da attribuirsi all'aumento del prodotto calcio-fosforo che vanificherebbe l'effetto positivo della soppressione del PTH.

In conclusione, è ipotizzabile che i derivati della vitamina D sinora utilizzati in terapia non siano stati in grado di assolvere il compito atteso sulla scorta degli studi osservazionali a causa degli effetti collaterali su calcio e fosforo.

Proteinuria e rischio cardio-renale

La Letteratura degli ultimi anni è molto ricca di lavori che hanno dimostrato il ruolo chiave dell'albuminuria come fattore indipendente di rischio renale e cardiovascolare.

Sulla popolazione generale, il gruppo di Iseki (53), in Giappone, ha dimostrato in un'ampia *coorte* di 106177 pazienti sottoposti ad un *follow-up* medio di circa 17 anni, una stretta associazione tra la presenza di albuminuria al dipstick (1+) e un aumentato rischio relativo di sviluppare IRC terminale ($P<0.001$).

Più recentemente i dati dello studio PREVEND (54), condotto su una *coorte* basale di 8592 pazienti appartenenti alla popolazione generale, identificano la macroalbuminuria quale predittore di perdita di funzione renale più appropriato del ridotto GFR basale; inoltre sia la macroalbuminuria che la ridotta funzione renale sono state entrambe associate ad un maggiore rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali. Lo stesso gruppo di lavoro ha recentemente ribadito il ruolo dell'albuminuria come fattore di rischio renale, sottolineandone l'importanza come esame di *screening* nella popolazione generale. Su un sottogruppo di 6879 pazienti appartenenti alla stessa *coorte* iniziale del PREVEND, sottoposti ad un *follow-up* di 6 anni, è stata, infatti, osservata una stretta correlazione tra livelli crescenti di albuminuria e progressione della nefropatia (55).

Ancora più evidenti sono il ruolo della micro- e macroalbuminuria sulla progressione del danno renale e gli effetti del trattamento della proteinuria con farmaci inibenti il SRA in termini di miglioramento della prognosi renale nelle categorie di pazienti con noto rischio renale, ossia nei pazienti con nefropatia diabetica (IDNT, RENAAL), diabete mellito tipo 2 e fattori di rischio cardiovascolari (HOPE), diabete tipo 2 ed ipertensione arteriosa (IRMA-2) o con nefropatie proteinuriche non diabetiche (56-62).

Molto stretta è anche l'associazione tra macroalbuminuria ed *outcome* cardiovascolare. Analisi *post hoc* dei *trials* precedentemente citati, mostrano una riduzione del rischio cardiovascolare derivante dal trattamento della proteinuria in diverse categorie di pazienti e l'importanza della proteinuria come fattore di rischio cardiovascolare è stato confermato da numerosi lavori successivi. Ibsen et al. (63), hanno valutato su 8206 pazienti affetti da ipertensione arteriosa e cardiopatia ipertensiva, appartenenti allo studio LIFE, la relazione esistente tra variazioni del rapporto albumina/creatinina su campione di urine del mattino e rischio di cardiovascolare nel corso di 4.8 anni di *follow-up*. Lo studio ha dimostrato che, suddividendo la popolazione in base alla mediana del valore basale del rapporto albuminuria/creatininuria (UACR), il rischio cardiovascolare si riduceva nei pazienti che mostravano una riduzione dell'UACR dopo un anno di trattamento, indipendentemente dai valori pressori raggiunti (63).

Sui 10640 pazienti dello studio ADVANCE, affetti da diabete mellito tipo 2, sono stati valutati gli effetti indipendenti dei diversi livelli di UACR e di GFR sti-

mato sul rischio cardiovascolare e renale. Nel corso di un *follow-up* della durata media di 4 anni è stato riscontrato un aumento del rischio cardiovascolare per ogni incremento dell'UACR di 10 volte dal basale indipendentemente dai livelli di GFR (64). Dati recenti rafforzano il significato prognostico cardiovascolare non solo della macro- ma anche della microalbuminuria (65-67).

Il ruolo prognostico della proteinuria è stato ulteriormente confermato da un recente studio Canadese che ha analizzato la relazione tra proteinuria e mortalità da tutte le cause, IMA e progressione della malattia renale su 920985 pazienti con diversi livelli di GFR stimato, nel corso di un *follow-up* di circa 35 mesi (68). La proteinuria era valutata al *dipstick* e nel 6.7% dei pazienti come rapporto albuminuria/creatininuria (ACR). Dallo studio è emerso che, per ogni stadio della malattia renale, il rischio di morte, IMA o progressione della malattia renale risultava indipendentemente aumentato nei pazienti con livelli di proteinuria più elevati. Analoghi risultati si osservavano valutando la proteinuria come ACR e per gli altri *outcomes* dello studio (raddoppio della creatininemia, rischio di ESRD e ospedalizzazione per IMA).

Nell'insieme, questi dati testimoniano come l'albuminuria sia da considerarsi il maggiore fattore di rischio cardio-renale in CKD, nonché l'indice principale di efficacia di intervento terapeutico.

TEST DI VERIFICA

1) Nei pazienti affetti da CKD il deficit di calcitriolo inizia a comparire per valori di GFR:

- tra 15 e 30 mL/min/1.73m²
- >80 mL/min/1.73m²
- <30 mL/min/1.73m²
- <70 mL/min/1.73m²
- <15 mL/min/1.73m².

2) Secondo i dati del *National Kidney Foundation Kidney Early Evaluation Program (KEEP)*, in pazienti CKD stadio III e IV livelli di PTH >70 pg/mL erano associati a:

- Ad una maggiore prevalenza di malattia CV indipendentemente dai fattori di rischio tradizionali e dai livelli di calcio e fosforo
- Ad una maggiore prevalenza di malattia CV solo nei pazienti con iperfosforemia
- Ad una maggiore prevalenza di malattia CV solo nei pazienti con ipercalcemia
- Ad una maggiore prevalenza di malattia CV solo nei pazienti con elevato prodotto Ca x P
- Ad una minore prevalenza di malattia CV.

3) In base agli studi presenti in letteratura il riscontro di proteinuria è considerato:

- Un fattore di rischio renale solo nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2
- Un fattore di rischio renale solo nelle nefropatie non diabetiche
- Un fattore di rischio CV solo nei pazienti con cardiopatia ischemica
- Un fattore di rischio renale e CV
- Un fattore di rischio renale e CV solo nella popolazione generale.

EFFETTI DELLA SOMMINISTRAZIONE DEL PARACALCITOLE NELLA MALATTIA RENALE CRONICA IN TERAPIA CONSERVATIVA

Paracalcitolo in CKD: effetto sul PTH

All'inizio di questa decade è stato introdotto in commercio il paracalcitolo iniettabile (PCT: 19-Nor-1 α ,25-diidrossivitamina D2), attivatore selettivo dei VDR paratiroidi (VDRA) che, rispetto ai derivati della vitamina D di vecchia generazione, ha mostrato in pazienti ESRD (pazienti dializzati adulti e pediatrici) una maggiore efficacia nella soppressione dei livelli di PTH (46, 69-71). Sulla base dei pochi studi disponibili l'efficacia terapeutica sembrerebbe essere associata a minore incidenza di ipercalcemia e iperfosforemia (69, 70). In particolare Sprague et al. (69), hanno condotto un *trial* randomizzato controllato multicentrico doppio cieco in 263 pazienti in emodialisi per valutare la sicurezza e l'efficacia del PCT ev vs calcitriolo ev sulla soppressione del PTH. L'*endpoint* primario era rappresentato dalla riduzione dei valori di PTH del 50% rispetto al basale. I pazienti trattati con PCT hanno raggiunto l'*endpoint* primario più rapidamente rispetto al gruppo trattato con calcitriolo (P=0.025), con valori di PTH nel range 100-300 pg/mL dopo 18 settimane di trattamento (69). Inoltre i pazienti trattati con PCT presentavano minori episodi di ipercalcemia o di elevato prodotto CaxP (P=0.008). Va notato tuttavia che le dosi adoperate di calcitriolo e di PCT erano elevate e che l'incidenza di ipercalcemia, pur essendo inferiore nel gruppo trattato con PCT, è stata comunque alta in entrambi i gruppi (69). Lo studio condotto da Greenbaum et al. (70), che ha valutato l'efficacia del PCT ev vs placebo sulla riduzione del PTH in pazienti pediatrici in trattamento emodialitico, ha dimostrato l'efficacia del trattamento con PCT in assenza di cambiamenti significativi nei livelli di Ca, P e CaxP. Importanti limiti dello studio sono il piccolo numero di pazienti (29 pazienti), la breve durata (12 settimane) e la mancanza di dati di confronto del PCT con vita-

mina D o altri analoghi (70). La più bassa incidenza di ipercalcemia ed iperfosforemia nei pazienti trattati con PCT sembrerebbe essere legata ad una minore affinità del PCT rispetto al calcitriolo per i recettori presenti a livello intestinale, come suggerito da studi sperimentali (71).

È da poco disponibile anche la formulazione orale di PCT. In Italia l'AIFA ha indicato l'uso di PCT orale, alla dose di 1-2 mcg/die, per la prevenzione e trattamento del SHPT in tutti i pazienti CKD con GFR <60 mL/min/1.73m². L'efficacia e la maggiore tollerabilità del PCT è stata confermata anche per la formulazione orale. In 3 studi randomizzati e controllati di fase tre, che includevano un numero complessivo di 220 pazienti con CKD non-dialitica (stadio 3-4, GFR basale 23±8 mL/min), Coyne (72), ha dimostrato che la somministrazione di PCT alla dose media di 1.3-1.4 mcg/die determinava nell'arco di 6 mesi riduzioni del PTH (≥30%) nel 91% dei casi rispetto al 13% osservato nel gruppo placebo. L'effetto soppressivo sulla produzione di PTH comportava una riduzione significativa della fosfatasi alcalina (ALP), a testimonianza della riduzione dell'attività degli osteoclasti, che restava invece inalterata nel gruppo placebo. L'efficacia terapeutica era infine associata all'assenza di ipercalcemia/ipерfosforemia con una imm modificata escrezione renale di calcio e fosfati.

Paracalcitolo in CKD: effetto sulla proteinuria

Numerosi studi hanno osservato un effetto benefico del calcitriolo o altri metaboliti attivi in termini di riduzione della proteinuria (73-78). Analogamente, due studi di recente pubblicazione hanno evidenziato che la somministrazione di PCT orale in CKD non solo riduce il PTH, ma è anche associata ad un effetto antiproteinurico significativo. Nella stessa coorte di 220 pazienti studiata da Coyne (72), Agarwal (79) ha valutato i 118 pazienti che mostravano proteinuria all'esame urine (*dipstick*); il gruppo randomizzato a PCT (n=57) dopo 6 mesi presentava una riduzione della proteinuria al *dipstick* in metà dei casi rispetto al 25% dei 61 pazienti randomizzati a placebo (P=0.004). L'efficacia antiproteinurica era mantenuta inalterata nel piccolo sottogruppo di 22 pazienti trattati con ACE-inibitori, (ACE-i) oppure antagonisti del recettore dell'angiotensina II, (ARB). Uno studio randomizzato più recente ha confermato, sebbene in un numero analogamente limitato di pazienti CKD con proteinuria >0.4 g/die e trattati con un inibitore del SRA (n=61), che la somministrazione per 6 mesi di PCT orale alla dose di 1 mcg/die determina una riduzione di circa il 18% della proteinuria (P=0.04 vs placebo) (80). Infine, all'ultimo convegno annuale dell'*American Society of Nephrology* è stato pre-

sentato il *Selective Vitamin D Receptor Activator for albuminuria Lowering (VITAL) Study* in 281 pazienti con nefropatia proteinurica da Diabete Mellito Tipo 2 randomizzati a placebo o PCT orale in aggiunta alla terapia con ACE-i o ARB (D. De Zeeuw, comunicazione orale, 30 Ottobre 2009). Anche questo studio ha evidenziato una riduzione della proteinuria del 15% in media dopo somministrazione di PCT orale a dosaggi indicati nella prevenzione del SHPT (2 mcg/die).

Recenti studi *in vitro* suggeriscono che l'effetto antiproteinurico di PCT orale sia da attribuirsi, analogamente alla vitamina D, alla soppressione del SRA intrarenale. Nel modello sperimentale di CKD (ratti sottoposti a nefrectomia parziale), PCT ha ridotto, contemporaneamente al danno istologico renale ed alla proteinuria, i livelli intrarenali di angiotensinogeno e renina nonché l'espressione a livello renale della renina e dei recettori della renina e dell'angiotensina (81). Inoltre, nel modello sperimentale di nefropatia diabetica, la terapia combinata con ARB e PCT ha migliorato marcatamente il danno renale (proteinuria e glomerulosclerosi) in seguito al blocco da parte di PCT dell'aumento compensatorio intrarenale di renina e angiotensina II indotto dall'ARB, laddove la monoterapia con ARB o PCT ha avuto effetti solo parziali (82). Analoghi risultati sono stati ottenuti con la terapia combinata di PCT e ACE-i nel modello sperimentale di nefropatia ostruttiva (83).

I dati ottenuti con PCT sono di grande interesse clinico in quanto un'attività inappropriatamente elevata di SRA intrarenale svolge un ruolo centrale nella progressione del danno renale in CKD che, almeno in parte, è mediato dall'aumento dell'escrezione urinaria di albumina (53-56, 84).

Negli ambulatori di Nefrologia, i pazienti proteinurici sono di frequente trattati con diversi farmaci inibenti il SRA, sia in monoterapia che in associazione, con lo scopo di ridurre la proteinuria a livelli <0.5 g/die, che sono predittivi di un miglioramento significativo della prognosi cardio-renale (53-56). La riduzione dell'albuminuria osservata nei primi 6 mesi di somministrazione di farmaci anti-SRA è oggi considerata come predittore di una migliore prognosi renale a lungo termine (56). Tuttavia, la monoterapia con ACE-i o ARB determina una riduzione di solo il 30% della proteinuria, mentre l'associazione dei due farmaci permette un'ulteriore riduzione di circa 0.5 g/die (57-59). Il cosiddetto fenomeno di "escape" del SRA sarebbe responsabile di questa limitata efficacia non solo della monoterapia ma anche dell'associazione ACE-i/ARB. Ciò si verificherebbe anche con l'Aliskiren, inibitore diretto della renina, che, pur riducendo a differenza di ACE-i e ARB i livelli di angiotensina I, comporta un aumento dei livelli di renina e pro-renina che possono limitare gli

effetti antiproteinurici del farmaco (62).

Non sono ancora disponibili dati sufficienti sull'azione antiproteinurica della terapia a lungo termine con PCT in pazienti trattati con anti-SRA, ma i dati sperimentali evidenziano un'azione inibitoria da parte del PCT sul SRA a livello intrarenale (Fig. 1), suggerendo in tal modo un'azione sinergica di PCT e farmaci bloccanti del RAS nel rallentare la progressione della malattia renale cronica.

Paracalcitolo in CKD e anemia renale

Altra area di grande interesse clinico è la possibilità che il PCT possa migliorare la risposta eritropoietica alla eritropoietina endogena ed agli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) attraverso la riduzione del PTH. Questa ipotesi è giustificata da diversi studi che mostrano l'interazione tra vitamina D e livelli di Hb (85-88). Inoltre, il nostro gruppo ha evidenziato in pazienti con CKD di grado moderato che l'ade-

renza ad una dieta ipoproteica permetteva di risparmiare circa il 35% della dose di ESA efficace per il mantenimento del valore ottimale di emoglobina (Hb) (29); l'effetto benefico della dieta era associato ad una riduzione significativa del PTH da 229 ± 55 a 118 ± 16 mg/dL. D'altra parte, ottenere una adeguata aderenza alla dieta prescritta in CKD è un evento raro, come testimoniato dal basso numero di pazienti inclusi in questo studio (n=20). È importante notare, inoltre, che il possibile risparmio di dose di ESA con PCT potrebbe avere non solo una ricaduta economica ma determinare anche il miglioramento della prognosi del paziente anemico trattato con ESA; è di recente emerso infatti il ruolo negativo sul rischio CV dell'uso di ESA ad alte dosi (89).

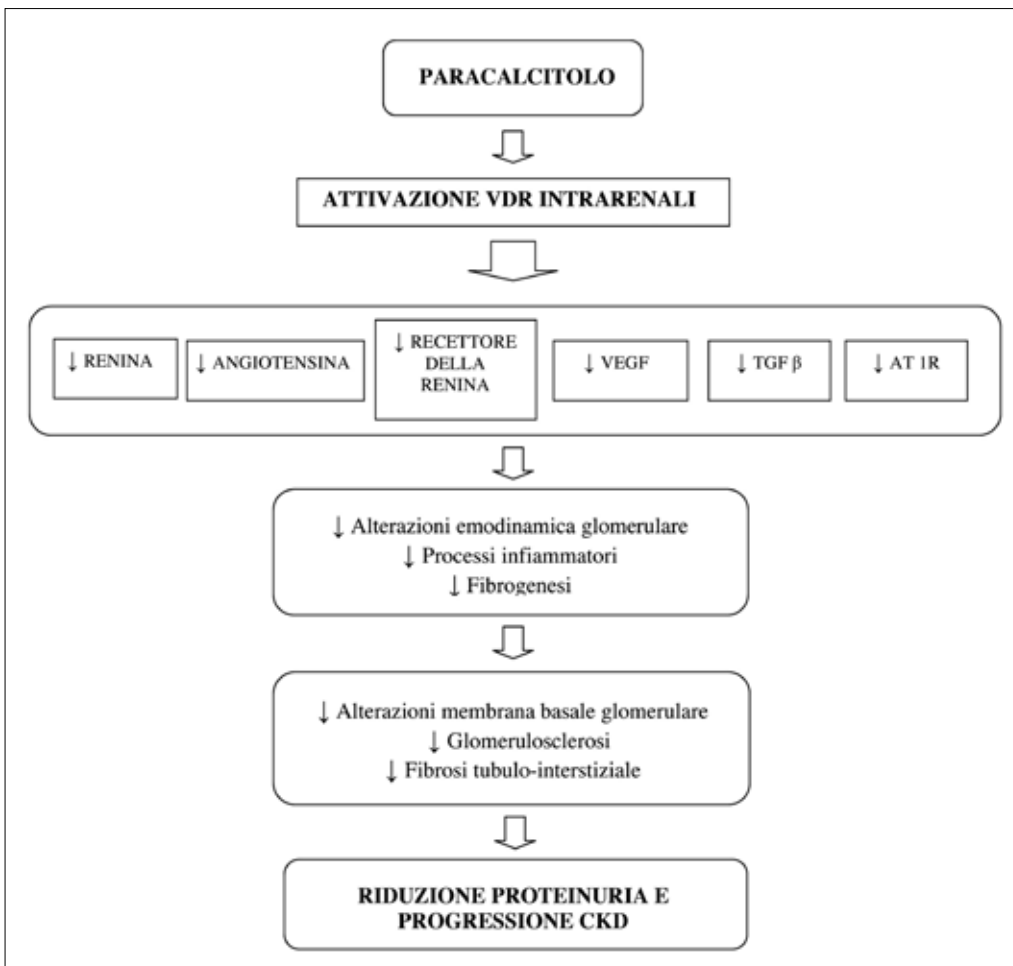


Fig. 1 - Possibili effetti del PCT a livello intrarenale. In base ai dati sperimentali l'attivazione dei VDR intrarenali si traduce in un effetto endocrino di riduzione dell'espressione di renina, con meccanismo indipendente dal metabolismo del calcio, che si traduce in una riduzione dei fenomeni flogistici e dei processi fibrosclerotici a livello intrarenale, e di conseguenza in una riduzione della proteinuria. Si ipotizza anche in vivo un'azione sinergica da parte dei VDRA e dei farmaci bloccanti del RAS nel ritardare la progressione del danno renale (72-74).

TEST DI VERIFICA**4) Lo studio condotto da Iseki et al. (53) in Giappone sulla popolazione generale ha dimostrato una stretta associazione tra:**

- Presenza di albuminuria al *dipstick* (1+) e aumentato rischio relativo di ESRD
- Presenza di proteinuria >3 g/die e aumentato rischio CV
- Presenza di albuminuria al *dipstick* (3+) e aumentato rischio CV
- Presenza di albuminuria al *dipstick* (3+) e aumentato rischio di sviluppare anemia
- Presenza di bassi livelli di vitamina D e aumentato rischio relativo di ESRD.

5) Nello studio PREVEND, la macroalbuminuria:

- Predice la perdita di funzione renale
- Predice gli eventi cardiovascolari
- Non ha alcun valore prognostico
- Predice sia il rischio cardiovascolare che quello renale
- Non appariva associata ad un incremento del rischio cardiorenale.

6) Il trattamento con PCT orale è indicato nella CKD per la prevenzione del SHPT:

- In pazienti con GFR <60 mL/min/1.73 alla dose di 1-2 mcg/die

- Ala dose di 5 mcg/die indipendentemente dai valori di iPTH
- In pazienti con GFR <60 mL/min/1.73 alla dose di 1-2 mcg/die
- Solo per valori di iPTH >100 pg/mL
- Alle dosi di 5 mcg e di 10 mcg rispettivamente per valori di GFR tra 30 e 40 mL/min/1.73m² e tra 15 e 30 mL/min/1.73m².

TERAPIA CON PARACALCITOLO IN CKD: THE UNMET NEEDS

In Italia, AIFA ha indicato l'uso di PCT orale, alla dose di 1-2 mcg/die, per la prevenzione del SHPT in tutti i pazienti CKD con GFR <60. Tuttavia, mancano a tutt'oggi dati consistenti sulla terapia cronica con PCT nella popolazione di pazienti CKD seguiti negli ambulatori di Nefrologia, essenziali per una corretta gestione del paziente con CKD nella pratica clinica. Mancano in particolare dati sul mantenimento a lungo termine della soppressione del PTH e sull'effetto anti-proteinurico a lungo termine, specie nei pazienti trattati con farmaci anti-SRA. Inoltre attualmente non vi sono dati disponibili sui possibili benefici del PCT in termini di miglioramento della risposta eritropoietica nei pazienti con CKD.

Gli studi ad oggi disponibili sugli **effetti anti-SHPT** del PCT orale hanno fornito dati solo sui primi 6 mesi di terapia (72), laddove è essenziale un'osservazione

TABELLA I - STUDI RANDOMIZZATI SUGLI EFFETTI DEL TRATTAMENTO CON PARACALCITOLO NELLA CKD IN PREDIALISI (69-71)

	Tipo di studio	N. pazienti	Popolazione	Disegno dello studio	Follow-up	Endpoint primario	Risultati
Coyne et al.	3 RCT	220	-- CKD stadio III-IV	Randomizzazione 1:1 PCT* vs placebo	24 settimane	Almeno 2 riduzioni consecutive dei livelli di iPTH $\geq 30\%$	Endpoint conseguito in 91% dei pazienti PCT vs 13% dei pazienti placebo (P<0.001)
Agarwal et al.						Riduzione della proteinuria al dipstick	End point conseguito in 51% dei pazienti PCT vs 25% dei pazienti placebo (P=0.004)
Fishbane et al.	RCT	61	- CKD stadio II-IV	Randomizzazione 1:1 PCT 1 mcg/die vs placebo	24 settimane	Valutazione variazioni nell'uPCR medio	uPCR medio: -17.6% nei pazienti PCT vs +2.9% nei pazienti placebo
VITAL	RCT	281	- CKD stadio III-IV - DM tipo2 - UACR: 100-3000 mg/g	Randomizzazione 1:1:1 PCT 1mcg vs PCT 2 mcg vs placebo	24 settimane (dati preliminari)	Riduzione dell'UACR al termine del follow-up	Riduzione UACR >15% nei pazienti trattati con PCT vs pazienti placebo (dati preliminari)

Abbreviazioni: PCT= paracalcitolo; uPCR= rapporto proteinuria/creatininuria; UACR= rapporto albuminuria/creatininuria.

*PCT 1 mcg/die (o 2 mcg a giorni alterni) per valori di iPTH 500 pg/mL e PCT 2 mcg/die (o 4 mcg a giorni alterni) per valori di iPTH >500 pg/mL.

a più lungo termine che valuti il mantenimento del target terapeutico, ossia di valori normali di PTH (90). In questa ottica sono anche da valutare gli effetti al lungo termine di PCT sulla malattia dell'osso adinamico.

Per quanto riguarda l'**azione antiproteinurica** del PCT, i dati finora pubblicati sono stati ottenuti in trials della durata di soli 6 mesi e in un numero limitato di pazienti non trattati con anti-SRA o trattati con un solo inibitore (80, 81), mentre appare di grande interesse valutare l'azione antiproteinurica della terapia cronica con PCT in pazienti trattati con anti-SRA in associazione. I dati sperimentali (82, 83), infatti, portano ad ipotizzare che l'effetto antiproteinurico di PCT sia proporzionale ai livelli intrarenali di renina, per cui l'utilizzo di tale molecola potrebbe rilevarsi essenziale nei pazienti trattati con due o tre farmaci inibenti il SRA, in cui l'aumento compensatorio di renina è massimale.

Infine, in Letteratura non esistono ancora dati disponibili sul possibile effetto benefico del PCT sul **control-**

lo dell'anemia secondaria a CKD, presumibile conseguenza della sua azione di soppressione del PTH.

È attualmente in corso uno studio osservazionale prospettico promosso dal nostro centro sugli effetti pleiotropici di paracalcitolo orale (PCT), con l'obiettivo principale di valutare l'associazione tra terapia cronica con PCT (12 mesi di trattamento) e proteinuria. Il protocollo di ricerca prevede la somministrazione del PCT orale a dosi *standard* per un anno in pazienti CKD con GFR <60 mL/min/1.73m² e proteinuria, rispettando per tutti gli interventi diagnostici e terapeutici le raccomandazioni delle Linee Guida Nazionali ed Internazionali ed in particolare seguendo le indicazioni delle Linee Guida KDIGO sul metabolismo minerale (Tab. II e III) (90, 91). Obiettivi secondari dello studio sono rappresentati da: a) associazione tra tipo di trattamento con anti-SRA in atto (ACE-i, ARB, Aliskiren e loro combinazione) e risposta antiproteinurica dopo PCT; b) effetti della terapia con PCT sui livelli di PTH e durata

TABELLA II - CONSIGLI SULLA TERAPIA CON PARACALCITOLO NELLA CKD NON DIALITICA

- Iniziare con la dose di 1 mcg/die (oppure 2 mcg a giorni alterni) per valori di iPTH ≤500 pg/mL e con la dose di 2 mcg/die (o 4 mcg a giorni alterni) per valori di iPTH >500 pg/mL
- Modulare la terapia in base ai livelli sierici di iPTH, calcio, fosforo e ALP, con l'obiettivo di mantenere questi parametri nel *range* di normalità di laboratorio
- In caso di ipercalcemia:
 - ridurre l'uso di chelanti del fosforo a base di calcio
 - ridurre la dose o la frequenza di somministrazione del PCT e se necessario sospenderne l'utilizzo fino a quando tali parametri non si siano normalizzati
- In caso di iperfosforemia:
 - limitare l'introito di fosforo con la dieta (<900 mg/die) e verificare l'aderenza alle prescrizioni dietetiche
 - somministrare chelanti del fosforo
- In caso di valori di iPTH inferiori al limite minimo di normalità:
 - interrompere la somministrazione del PCT fino alla normalizzazione dei valori di iPTH, quindi reintrodurlo a dosi più basse

TABELLA III - LINEE GUIDA INTERNAZIONALI PER LA GESTIONE DELLE ALTERAZIONI DEL METABOLISMO MINERALE IN CKD IN PREDIALISI

LINEE GUIDA K-DOQI 2003

Livelli target:	iPTH (ng/mL)	P (mg/dL)	Ca (mg/dL)	CaxP (mg ² /dL ²)
- CKD Stadio III:	35-70	2.7-4.6	8.8-9.5	<55
- CKD Stadio IV:	70-110	2.7-4.6	8.8-9.5	<55
- CKD Stadio V:	150-300	3.5-5.5	8.8-9.5	<55

LINEE GUIDA KDIGO 2009

- Valutare i livelli di Ca e P ogni 1-3 mesi e di PTH ogni 3-6 mesi (o più frequentemente in caso di interventi terapeutici)
- In tutti gli stadi della CKD misurare le concentrazioni sieriche di 25(OH)D (calcidiolo), monitorandone periodicamente i livelli, specie in seguito ad interventi terapeutici. Si suggerisce di correggere la carenza o l'insufficienza di vitamina D con gli stessi provvedimenti raccomandati per la popolazione generale
- Iniziare terapia per SHPT per valori di iPTH progressivamente in aumento e persistentemente al di sopra del limite superiore del *range* di normalità indicato dal laboratorio
- Mantenere i livelli di Ca, P entro il *range* di normalità
- Preferire la valutazione dei valori di Ca e P rispetto al valore del prodotto Ca x P
- In caso di iperfosforemia ridurre l'introito di fosforo col la dieta e se necessario somministrare chelanti del fosforo (evitare chelanti a base di Ca in caso di Ca >9.5 mg/dL e considerare 1500 mg/die come dose massima in ESRD)
- In caso di SHPT iniziare terapia con vitamina D o analoghi

della soppressione di PTH; c) effetti della terapia con PCT sulla risposta eritropoietica; d) effetti della terapia con PCT sui livelli di calcemia e fosforemia; e) sicurezza e tollerabilità del trattamento con PCT per l'intera durata dell'osservazione.

I risultati di questo studio saranno utili per fornire informazioni sugli effetti pleiotropici della terapia cronica con PCT e favorire la corretta implementazione della terapia con PCT nella pratica clinica nefrologica.

Allo stato attuale è importante sottolineare la necessità di studi randomizzati controllati di confronto tra PCT e gli altri metaboliti della vitamina D in CKD stadio III-V, al fine di confermare la maggiore efficacia del PCT, attualmente osservata solo in pochi studi a breve termine, e quindi valutarne le corrette indicazioni. Non esistono, infatti, evidenze tali da mostrare vantaggi concreti di un particolare metabolita della vitamina D rispetto ad un altro, tenendo anche conto del maggiore costo di questo farmaco rispetto al calcitriolo e all'alfacalcidolo.

TEST DI VERIFICA

7) Nel modello sperimentale di CKD (ratto sottoposto a nefrectomia parziale) il trattamento con PCT determina a livello intrarenale:

- Ridotti livelli di angiotensinogeno e di renina e ridotta espressione dei recettori di renina e angiotensina
- Aumentati livelli di angiotensinogeno e di renina e aumentata espressione dei recettori di renina e angiotensina
- Ridotti livelli di angiotensinogeno e di renina e aumentata espressione dei recettori di renina e angiotensina
- Aumentati livelli di angiotensinogeno e di renina e ridotta espressione dei recettori di renina e angiotensina
- Aumentati livelli di angiotensinogeno, di renina e di endotelina.

8) Quali sono secondo le Linee Guida K/DOQI 2003 i target per i livelli plasmatici di fosforo nei diversi stadi della CKD?

- Tra 2.5 e 4.4 mg/dL indipendentemente dallo stadio
- <2.5 mg/dL nello stadio III
- >5 mg/dL nello stadio IV
- Tra 4.6 e 5.8 mg/dL nello stadio V
- Tra 2.7 e 4.6 mg/dL nello stadio III e IV e tra 3.5 e 5.5 nello stadio V.

9) Secondo le Linee Guida KDIGO 2009 per le alterazioni del metabolismo minerale nella CKD il trattamento del SHPT va iniziato:

- Per valori di iPTH >300 pg/mL

- Per valori di iPTH in progressivo aumento e persistentemente al di sopra del limite superiore del range di normalità indicato dal laboratorio
- Solo per valori di iPTH tra 150 e 300 pg/mL
- In tutti i pazienti con iPTH <70 pg/mL
- In tutti i pazienti CKD con GFR >60 mL/min/1.73 m².

RIASSUNTO

Il paziente affetto da malattia renale cronica (CKD) presenta un'elevata mortalità e morbilità cardiovascolare (CV) per l'elevata prevalenza di fattori di rischio tradizionali e per la presenza di fattori di rischio specifici della malattia renale. Tra questi ultimi, la carenza di vitamina D (VD) attiva e l'iperparatiroidismo secondario (SHPT), sono le complicanze più precoci. Studi osservazionali mostrano che la carenza di VD è un predittore indipendente di aumentata mortalità in CKD. La supplementazione orale di VD appare associata ad un aumento della sopravvivenza ma non ad un miglioramento della prognosi renale, verosimilmente per i suoi frequenti effetti collaterali (iperfosforemia ed ipercalcemia). Recentemente è stata introdotta in commercio la formulazione orale paracalcitolo (PCT), attivatore selettivo dei VDR paratiroidi (VDRA), indicata nella terapia conservativa della CKD. Il trattamento con PCT si è dimostrato efficace nella soppressione del PTH, con minore incidenza di ipercalcemia e iperfosforemia nei pazienti in dialisi e quando si usano dosi elevate. Recenti studi hanno evidenziato che PCT orale in CKD non solo riduce il PTH, ma è anche associato ad un effetto antiproteinurico significativo, e ciò suscita particolare interesse in quanto la proteinuria è fattore di rischio renale e CV. Studi sperimentali suggeriscono che l'effetto antiproteinurico di PCT sia legato alla soppressione del sistema renina-angiotensina (SRA) intrarenale; pertanto PCT potrebbe svolgere un'azione antiproteinurica importante soprattutto nei pazienti già in trattamento con farmaci inibitori del SRA in cui si osserva l'aumento compensatorio di angiotensina e renina. Studi in ampie popolazioni di pazienti e con periodo di osservazione adeguato sono quindi ora necessari per valutare gli effetti della terapia cronica con PCT, ed il suo potenziale ruolo nel ritardare la progressione della CKD, confrontando il PCT non solo versus placebo ma anche rispetto ad altre forme di VD.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-47.
2. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005; 365: 331-40.
3. Minutolo R, De Nicola L, Mazzaglia G, et al. Detection and awareness of moderate to advanced CKD by primary care practitioners: a cross-sectional study from Italy. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 444-53.
4. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. PREVEND Study Group. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int* 2005; 67: 1967-73.
5. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006; 333: 1047.
6. Stevens PE, O'Donoghue DJ, de Zeeuw S, et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int* 2007; 72: 92-9.
7. Van Biesen W, De Bacquer D, Verbeke F, Delanghe J, Lameire N, Vanholder R. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years. *Eur Heart J* 2007; 28: 478-83.
8. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
9. Go SA, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
10. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-63.
11. Peralta CA, Shlipak MG, Fan D, et al. Risks for end-stage renal disease, cardiovascular events, and death in Hispanic versus non-Hispanic white adults with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2892-9.
12. McCullough PA, Jurkovic CT, Pergola PE, et al.; for the KEEP Investigators. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 2007; 167: 1122-9.
13. Weiner DE, Tabatabai S, Tighiouart H, et al. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 392-401.
14. Meisinger C, Döring A, Löwel H. KORA Study Group. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. *Eur Heart J* 2006; 27: 1245-50.
15. Hallan S, Astor B, Romundstad S, Aasrød S, Kvenild K, Coresh J. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2490-6.
16. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Prevention of Renal and Vascular end Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and non-cardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-82.
17. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, et al. Cross-classification of microalbuminuria and reduced glomerular filtration rate: associations between cardiovascular disease risk factors and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1386-92.
18. Astor BC, Hallan SI, Miller ER 3rd, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1226-34.
19. Shroff R, Knott C, Rees L. The virtues of vitamin D--but how much is too much? *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1607-20.
20. Rickers H, Christiansen C, Christensen P, Christensen M, Rødbro P. Serum concentrations of vitamin D metabolites in different degrees of impaired renal function. Estimation of renal and extrarenal secretion rate of 24,25-dihydroxyvitamin D. *Nephron* 1985; 39: 267-71.
21. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. 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.
22. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75: 88-95.
23. Moranne O, Froissart M, Rossert J, et al. Nephro Test Study Group. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 164-71.
24. Vassalotti JA, Uribarri J, Chen SC, et al. Kidney Early Evaluation Program Investigators. Trends in mineral metabolism: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008; 51 (4 Suppl. 2): S56-68.
25. Kates DM, Sherrard DJ, Andress DL. Evidence that serum phosphate is independently associated with serum PTH in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 809-13.
26. Fukagawa M, Nakanishi S, Fujii H, Hamada Y, Abe T. Regulation of parathyroid function in chronic kidney disease (CKD). *Clin Exp Nephrol* 2006; 10: 175-9.
27. Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, Ritz E. Calcium metabolism in early chronic renal failure: Implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 162-9.
28. Raggi P, Kleerekoper M. Contribution of bone and mineral abnormalities to cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 836-43.
29. Di Iorio BR, Minutolo R, De Nicola L, et al. Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 2003; 64: 1822-8.
30. Hendy GN, Hruska KA, Mathew S, Goltzman D. New insights into mineral and skeletal regulation by active forms of vitamin D. *Kidney Int* 2006; 69: 218-23.
31. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int* 2009; 76: 977-83.
32. 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.
33. de Boer IH, Kestenbaum B, Shoben AB, Michos ED, Sarnak MJ, Siscovick DS. 25-hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1805-12.
34. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-11.
35. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1629-37.
36. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1340-9.
37. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective

- study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1174-80.
38. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1515-22.
 39. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-38.
 40. Zhang Z, Sun L, Wang Y, et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73: 163-71.
 41. Kong J, Qiao G, Zhang Z, Liu SQ, Li YC. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney Int* 2008; 74: 1577-81.
 42. Al-Aly Z, Qazi RA, González EA, Zeringue A, Martin KJ. Changes in serum 25-hydroxyvitamin D and plasma intact PTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 59-68.
 43. Zisman AL, Hristova M, Ho LT, Sprague SM. Impact of ergocalciferol treatment of vitamin D deficiency on serum parathyroid hormone concentrations in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007; 27: 36-43.
 44. Kooniega L, Fried L, Scragg R, Kendrick J, Smits G, Chonchol M. The effect of combined calcium and vitamin D3 supplementation on serum intact parathyroid hormone in moderate CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 53 (3): 408-16.
 45. Sprague SM, Coyne D. Control of secondary hyperparathyroidism by vitamin D receptor agonists in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 512-8.
 46. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446-56.
 47. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 771-80.
 48. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al. Medical Directors of Dialysis Clinic Inc. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70: 1858-65.
 49. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008; 168: 397-403.
 50. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Young B, Kestenbaum B. Association of oral calcitriol with improved survival in non-dialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1613-9.
 51. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7; (4): CD008175.
 52. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7; (4): CD005633.
 53. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 1468-74.
 54. Halbesma N, Kuilen DS, Brantsma AH, et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2582-90.
 55. van der Velde M, Halbesma N, de Charro FT, et al. Screening for albuminuria identifies individuals at increased renal risk. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 852-62.
 56. Levey AS, Cattran D, Friedman A, et al. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 205-26.
 57. Iodice C, Ballesta MM, Minutolo R, et al. Maximal suppression of renin-angiotensin system in nonproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003; 63: 2214-21.
 58. Minutolo R, Ballesta MM, Catapano F, et al. Mesangial hypercellularity predicts antiproteinuric response to dual blockade of RAS in primary glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006; 70: 1170-6.
 59. Catapano F, Chiadini P, De Nicola L, et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 475-85.
 60. Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int* 2005; 67: 799-812.
 61. Arici M, Erdem Y. Dual blockade of the renin-angiotensin system for cardiorenal protection: an update. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 332-45.
 62. Müller DN, Luft FC. Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 221-8.
 63. Ibsen H, Olsen MH, Watchell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45: 198-202.
 64. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (8): 1813-21.
 65. Solomon SD, Lin J, Solomon CG, et al. Prevention of Events With ACE Inhibition (PEACE) Investigators. Influence of albuminuria on cardiovascular risk in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2007; 116: 2687-93.
 66. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, et al. CHARM Investigators and Committees. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet* 2009; 374 (9689): 543-50.
 67. Rifkin DE, Katz R, Chonchol M, et al. Albuminuria, impaired kidney function and cardiovascular outcomes or mortality in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1560-7. (PMID: 20008829)
 68. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Alberta Kidney Disease Network. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010; 303 (5): 423-9.
 69. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Baillet D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003; 63: 1483-90.
 70. Greenbaum LA, Benador N, Goldstein SL, et al. Intravenous paricalcitol for treatment of secondary hyperparathyroidism in children on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 814-23.
 71. Brown AJ, Finch J, Slatopolsky E. Differential effects of 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D(2) and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on intestinal calcium and phosphate transport. *J Lab Clin Med* 2002; 139: 279-84.
 72. 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.
 73. Schwartz U, Amann K, Orth SR, Simonaviciene A, Wessels S, Ritz E. Effect of 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ on glomerulosclerosis in subtotaly nephrectomized rats. *Kidney Int* 1998; 53: 1696-705.
 74. Panichi V, Migliori M, Taccola D, et al. Effects of 1,25(OH)₂ D₃ in experimental mesangial proliferative nephritis in rats. *Kidney Int* 2001; 60: 87-95.
 75. Hirata M, Makibayashi K, Katsumata K, et al. 22-Oxacalcitriol prevents progressive glomerulosclerosis without adversely affecting calcium and phosphorus metabolism in subtotaly nephrectomized rats. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (12): 2132-7.
 76. Makibayshi K, Tatematsu M, Hirata M, et al. A vitamin D analog ameliorates glomerular injury on rat glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2001; 158: 1733-41.

77. Kuhlman A, Haas CS, Gross ML, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F526-33.
78. Matsui I, Hamano T, Tomida K, et al. Active vitamin D and its analogue, 22-oxacalcitriol, ameliorate puromycin aminonucleoside-induced nephrosis in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (8): 2354-61.
79. Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 2823-8.
80. Fishbane S, Chittineni H, Packman M, Dutka P, Ali N, Durie N. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 647-52.
81. Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z, et al. Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney Int* 2008; 74: 1394-402.
82. Zhang Z, Zhang Y, Ning G, Deb DK, Kong J, Li YC. Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: blockade of compensatory renin increase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 15896-901.
83. Tan X, He W, Liu Y. Combination therapy with paricalcitol and trandolapril reduces renal fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2009; 76: 1248-57.
84. Velez JC. The importance of the intrarenal renin-angiotensin system. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5: 89-100.
85. Aucella F, Scalzulli RP, Gatta G, Vigilante M, Carella AM, Stallone C. Calcitriol increases burst-forming unit-erythroid proliferation in chronic renal failure. A synergistic effect with r-HuEpo. *Nephron Clin Pract* 2003; 95: c121-7.
86. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and inflammation and their association with hemoglobin levels in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2009; 30: 64-72.
87. Sim JJ, Lac PT, Liu IL, et al. Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. *Ann Hematol* 2010; 89: 447-52. Epub 2009 Oct 20 (PMID: 19841921).
88. Patel NM, Gutiérrez OM, Andress DL, Coyne DW, Levin A, Wolf M. Vitamin D deficiency and anemia in early chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77: 715-20. (PMID: 20130525).
89. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74: 791-8.
90. 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.
91. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (4 Suppl. 3): S1-201.