



REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

USO RAZIONALE DI PARACALCITOLO E CINACALCET NEL PAZIENTE DIALIZZATO

- **Documento approvato nella seduta della Commissione PTR del 18.04.07**

Premessa.

L'iperparatiroidismo secondario (IPS), si manifesta nelle fasi più precoci dell'insufficienza renale cronica e riconosce fondamentalmente tre principali meccanismi patogenetici: la riduzione della produzione di calcitriolo con conseguente ipocalcemia, la ritenzione di fosfati e la resistenza scheletrica dell'osso. Tutti questi fattori concorrono a causare uno stimolo diretto e indiretto alla produzione di paratormone (PTH) e all'instaurarsi dell'IPS.⁽¹⁾ Per diversi anni, la terapia dell'iperparatiroidismo era basata sulla correzione della ipocalcemia e dell'iperfosfatemia con l'impiego di chelanti del fosforo a base di gel d'alluminio, bagni di dialisi ad alto contenuto di calcio, e uso di derivati vitaminici D a bassa efficacia. Dopo la scoperta della tossicità ossea e midollare dell'alluminio⁽²⁾ i chelanti a base di gel d'alluminio furono sostituiti con preparati a base di sali di calcio (carbonato e/o acetato) utilizzati ad alte dosi (dai 10 ai 12g/die) per garantire un adeguato controllo della fosfatemia. La somministrazione della vit. D aveva lo scopo di aumentare la calcemia e curare l'IPS. Successivamente, dopo la dimostrazione del suo ruolo soppressivo sulla secrezione di PTH, il calcitriolo, metabolita attivo della vit.D, è stato largamente utilizzato, sia per via orale ma soprattutto per via endovenosa⁽³⁾ per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario, con conseguenze sull'aumento sia della calcemia che del prodotto CaxP. Questa strategia terapeutica negli anni, ha contribuito a favorire la formazione delle calcificazioni vascolari e dei tessuti molli nel paziente in dialisi. Infatti nell'ultimo decennio, numerose evidenze hanno dimostrato che le alterazioni del metabolismo calcio fosforo ed elevati livelli di PTH si associano ad un aumento indipendente del rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare^(4,5). Inoltre, l'iperfosfatemia severa (P>6,5 mg/ml) ed il conseguente aumento del prodotto CAXP si associano ad aumentato rischio di malattia coronarica e morte improvvisa⁽⁶⁾. L'iperfosfatemia ha un ruolo chiave nell'espone maggiormente i pazienti uremici al rischio di formazione di calcificazioni valvolari cardiache⁽⁶⁾ e queste si presentano molto precocemente e con una frequenza da 2 a 5 volte maggiore rispetto ai soggetti normali della stessa età⁽⁷⁾.

Le società internazionali di nefrologia hanno per questo messo a punto delle Linee Guida, sintetizzate dalla National Kidney Foundation (K/DOQI) dove vengono raccomandati dei target per il metabolismo calcio fosforo con lo scopo di prevenire e/o comunque limitare questo grave problema⁽⁸⁾. Gli obiettivi da raggiungere sono: livelli di PTH compresi tra 150-300 pg/ml, calcemia totale (corretta per albumina) tra 8,4-9,5 mg/dl, fosfatemia tra 3,5-5,5 mg/dl e prodotto CaxP <55 mg²/dl². Tuttavia, il raggiungimento di questi target con la terapia tradizionale appare oggi molto problematico.

Livelli target e nuove strategie terapeutiche

Sulla base di queste indicazioni, la ricerca farmaceutica ha portato allo sviluppo di nuovi presidi terapeutici per facilitare il raggiungimento di questi nuovi obiettivi: chelanti del fosforo non contenenti calcio (sevelamer e carbonato di lantanio), i calciomimetici (cinacalcet) e i nuovi analoghi della vit. D (paracalcitolo).

Controllo della fosfatemia

Il controllo del P è ancora oggi uno degli aspetti più critici nel paziente in dialisi ed è basato sui seguenti punti:

-Restrizione dell'introito dei fosfati con un apporto giornaliero non inferiore a 800 -1200 mg/die onde non incorrere in uno stato di malnutrizione.

-Adeguate rimozione dialitica. La quantità di fosforo rimossa settimanalmente con una dialisi standard di 4 ore tre volte alla settimana è solo una parte, infatti una quota di fosfati viene assorbita con la dieta; quindi la dialisi da sola non è in grado di garantire un bilancio di fosforo negativo. Una maggiore rimozione dialitica di P può essere ottenuta con dialisi più lunghe e più frequenti (dialisi quotidiana o notturna)⁽⁹⁾ ma ciò non è facilmente applicabile a tutti per cui nella maggior parte dei pazienti in dialisi è necessario l'utilizzo di chelanti .

-Chelanti intestinali del fosforo :

I chelanti più utilizzati sono quelli contenenti sali di calcio (acetato o carbonato) in quanto hanno il vantaggio di ridurre la fosforemia, correggere l'eventuale ipocalcemia , essere poco costosi e ben tollerati. E' evidente che un apporto elevato di chelanti calcici può indurre ipercalcemia ed aumento del prodotto CaxP, soprattutto se associato ad una terapia con calcitriolo. Per questo, le recenti linee guida raccomandano di limitare l'uso di chelanti calcici che non devono superare le dosi di 1,5gr di calcio elemento al giorno⁽⁸⁾.

Tra i nuovi chelanti non calcici, il sevelamer ha un'efficacia chelante pari a quella del calcio acetato, ma riduce gli episodi di ipercalcemia e la progressione delle calcificazioni vascolari nel lungo termine rispetto ai chelanti calcici. E' quindi consigliabile il suo utilizzo nei pazienti con ipercalcemia e/o in trattamento con metaboliti attivi della vit. D.⁽¹⁰⁾

Calciomimetici

Fino ad oggi l'impiego dei metaboliti attivi della vitamina D (calcitriolo) per via orale o e.v. rappresentava la terapia di scelta per la prevenzione e il trattamento della maggior parte dei casi di IPS⁽³⁾. Tale terapia ha però mostrato i suoi limiti d'impiego, perché poteva favorire la comparsa di ipercalcemia e iperfosfatemia, soprattutto con l'utilizzo di alte dosi di vitamina che costringevano alla sua sospensione o ad un uso discontinuo con scarsa risposta e con conseguente necessità di ricorso alla terapia chirurgica (paratiroidectomia).

L'introduzione dei calciomimetici ha costituito una svolta nella terapia dell'IPS.

La clonazione del recettore del calcio sulla paratiroide (CaSR) ad opera di Brown,⁽¹¹⁾ ha consentito di mettere a punto una serie di composti i calciomimetici . Il primo calciomimetico impiegato nell'IPS è il cinacalcet.⁽¹³⁾ Questo agisce modulando in maniera allosterica il CaSR e, aumentando la sua sensibilità al calcio, determina in poche ore (4 h) la caduta del PTH per riduzione della sua secrezione e in parte della sintesi. Questa azione è dose dipendente e si accompagna anche ad una caduta della calcemia e della fosfatemia, almeno iniziale, che ad oggi però non ha trovato una spiegazione. Tutto ciò rappresenta quindi una peculiarità del cinacalcet che offre una nuova opzione nel trattamento dell'IPS. Infatti il cinacalcet si è dimostrato in studi preclinici e clinici superiore al placebo nel ridurre il PTH cui si associa anche una moderata e significativa riduzione del prodotto CaxP, favorendo così il raggiungimento e mantenimento dei target consigliati dalle linee guida.⁽¹²⁾

Il suo impiego è quindi indicato nei pazienti con ipercalcemia e/o iperfosfatemia e aumento del prodotto CaxP e scarso controllo dell'IPS con la terapia tradizionale (chelanti e derivati della vitamina D). Ma non tutti i pazienti tollerano il cinacalcet che può causare frequentemente la comparsa di fastidiosi effetti

collaterali gastrointestinali (nausea e vomito) e ancora ipocalcemia, che possono limitare il suo uso. Tuttavia, l'impiego del calciomimetico, non esclude una sua associazione con la vit D sia per il differente sito d'azione di quest'ultima (a livello dei VDR),⁽¹³⁾ sia per i benefici extra ossei della stessa⁽²²⁾. Al momento attuale comunque non vi sono evidenze che suggeriscono degli schemi terapeutici di associazione più efficaci per il raggiungimento dei target.

Nuovi analoghi della vit. D: Paracalcitolo

L'impiego dei metaboliti attivi della vitamina D (calcitriolo) per via orale o e.v. rappresenta ancora oggi la terapia di scelta per la prevenzione e il trattamento della maggior parte dei casi di IPS. Ma questa terapia può portare spesso a comparsa di ipercalcemia e iperfosfemia e aumento del prodotto CaxP. Il Paracalcitolo, derivato analogo sintetico della vit. D di terza generazione (19-nor1alfa25(OH)₂D₂), rappresenta al momento l'unico derivato della vit. D disponibile solo per via iniettiva, con minore effetto calcemizzante.⁽¹⁴⁾

In studi preclinici e clinici il paracalcitolo si è dimostrato efficace nel ridurre la sintesi e secrezione di PTH, (circa tre volte in più rispetto al calcitriolo)^(16,29), agendo in maniera selettiva sul recettore della vit. D VDR, presente all'interno delle cellule paratiroidi⁽¹⁵⁾. A differenza del calcitriolo, il paracalcitolo non aumenta l'espressione intestinale dei VDR e in questo modo presenta minori effetti sull'assorbimento intestinale del calcio e del fosforo⁽¹⁶⁾. Inoltre, questa selettività recettoriale si associa ad un più favorevole profilo di efficacia e tollerabilità rispetto al calcitriolo^(16,17,18). Nonostante l'introduzione recente dei calciomimetici efficaci nel controllo della secrezione e sintesi di PTH, bisogna comunque ricordare che l'apporto di vit. D è necessario nel paziente uremico nel quale è presente una riduzione dei suoi metaboliti attivi e dell'espressione dei suoi recettori specifici VDR nei vari organi bersaglio. Per tale motivo la vit. D è necessaria non solo per i suoi effetti classici sull'osso, ma anche per i suoi numerosi effetti su altri organi⁽¹⁵⁾. Infatti, oltre a intestino, osso e rene, è stata dimostrata la presenza dei recettori per la vit D in molte altre linee cellulari che influiscono sulla risposta immunitaria (linfociti B e T e linea monocito-macrofagica); sull'azione antiflogistica e controllo della proliferazione cellulare (prostata, mammella, epidermide, derma) e sul metabolismo glicolipidico (pancreas). Inoltre, la vit. D può avere un ruolo protettivo sul sistema cardiovascolare. Infatti, recettori VDR sono stati trovati sulla parete muscolare liscia vasale e sul miocardio, per cui, una loro riduzione avrebbe un effetto endocrino negativo sul sistema renina-angiotensina, con aumento dei livelli di renina circolante con conseguente ipertensione e ipertrofia cardiaca.^(19,20,21) Questo effetto ampiamente dimostrato sugli animali, potrebbe spiegare in parte il miglioramento della morbilità e sopravvivenza nei pazienti in dialisi sottoposti a terapia con paracalcitolo⁽²²⁾, come riportato da recenti studi osservazionali.^(23,24,25,26,27,30) Un ampio studio retrospettivo comparso sul NEJM del 2003, ha dimostrato come l'impiego del paracalcitolo nei pazienti in dialisi risulti associato ad un aumento significativo della sopravvivenza a 36 mesi, rispetto ai pazienti in trattamento con calcitriolo⁽²³⁾. Un altro recente studio retrospettivo, descrive gli effetti della somministrazione e.v. di calcitriolo e paracalcitolo verso tutte le cause di mortalità in un gruppo di circa 50.000 pazienti in dialisi: la sopravvivenza è risultata del 20-25 % maggiore nei pazienti in terapia con paracalcitolo rispetto a coloro che non hanno ricevuto nello stesso periodo di 2 anni la terapia con vit. D. Il beneficio era indipendente dai valori di calcio, fosforo e PTH^(24,25). Altri studi hanno fatto registrare minor tassi di ospedalizzazione e degenze più brevi nel gruppo paracalcitolo rispetto ai confronti.⁽³⁰⁾ Poiché il controllo del prodotto CaxP riduce la calcificazione vascolare e ogni farmaco che contribuisce a questo si

è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità degli uremici⁽²⁸⁾, esistono valide ragioni per ritenere che l'impiego di un nuovo analogo della vit. D come il paracalcitolo, possa ridurre gli effetti sfavorevoli di elevati livelli di calcio, fosforo e PTH sulla mortalità.⁽²⁷⁾

Vantaggi dell'impiego del paracalcitolo per il controllo dell'iperparatiroidismo.

Rilevanti dati epidemiologici hanno documentato una riduzione della mortalità dei pazienti in dialisi trattati con paracalcitolo rispetto a quelli trattati con calcitriolo. E' altamente probabile che questa riduzione sia dovuta ad una minor azione sulla calcemia in grado di influenzare il sistema cardiovascolare. Infatti, nello studio di Teng⁽²³⁾, l'analisi della Hazard Ratio, determinata in diversi sottogruppi di pazienti, avvalorava questa ipotesi: l'effetto protettivo sulla mortalità si presenta in maniera maggiore nei pazienti con Ca>8,9 mg/dl e P>5,7 mg/dl e nei pazienti con PTH elevato. Su questa base può essere ragionevolmente condotto un approccio terapeutico con paracalcitolo limitandone l'impiego ai pazienti che abbiano un difficile controllo di CA,P e/o PTH e siano resistenti al trattamento con la terapia tradizionale.

Ipotesi sull'impiego del paracalcitolo nei dializzati della regione Sardegna.

L'ipotesi viene effettuata valutando tale necessità terapeutica nei 310 pazienti in trattamento dialitico presso il Dipartimento di Patologia Renale dell'Azienda Brotzu e dall'Unità Operativa Territoriale di Nefrologia e Dialisi della ASL N°8 di Cagliari. Tale numero di pazienti rappresenta un campione significativo (23%) rispetto alla popolazione dialitica della nostra regione (1334 pazienti totali in dialisi). I dati presentati si riferiscono ai valori di PTH, Ca e P ottenuti al momento dell'indagine effettuata e sono quindi suscettibili di variazioni.

Convenzionalmente, i suddetti pazienti sono stati divisi in tre sottogruppi in base ai livelli di PTH:

- **Gruppo A)**: pazienti con PTH< 300 pg/ml
- **Gruppo B)**: pazienti con PTH 300-600 pg/ml
- **Gruppo C)**: pazienti con PTH>600 pg/ml

Gruppo A): è costituito dal 46% dei pazienti; a sua volta si possono identificare due sottogruppi:

Sottogruppo A1: pazienti con PTH< 150 pg/ml: in questo sottogruppo non è indicata la terapia con calcitriolo in quanto questo comporterebbe una eccessiva soppressione del PTH e del turnover osseo contribuendo all'instaurarsi della malattia adinamica dell'osso (adinamic bone disease) che favorisce un aumento della formazione delle calcificazioni vascolari.

Sottogruppo A2: pazienti con PTH compreso tra 150 -300 pg /ml.

Al momento dell'indagine questo sottogruppo rappresenta il 27% dei pazienti del gruppo A, che sono nel range ottimale di paratormone, consigliato dalle linee guida. Di questi, circa la metà dei pazienti riceve terapia con basse dosi di vit. D per via orale per prevenire la comparsa di IPS con stretto controllo di calcemia e fosfatemia e raramente va incontro ad aumento del prodotto CaxP.

Gruppo B) Rappresenta il 34% dei pazienti. Di questi pazienti al momento dell'indagine il 20% effettua terapia con calcitriolo orale per il trattamento di un iperparatiroidismo manifesto. Gli altri infatti hanno un PTH solo di poco superiore a 300 senza segni clinici di iperparatiroidismo. L'impiego del calcitriolo orale in questi pazienti è ben tollerato, e consente bassi costi con benefici sia sul controllo dell'osteopatia

uremica ma probabilmente anche per i suoi effetti extraossei. Tuttavia il 15% di questi pazienti va incontro a ipercalcemia e/o iperfosfatemia con aumento del prodotto CAXP. Pertanto, questa frazione di pazienti dovrebbe essere trattata con paracalcitolo.

Gruppo C) questo gruppo costituisce il 20% del totale del campione esaminato.

Il farmaco di primo impiego in questi pazienti è il calcitriolo consigliato preferibilmente per via e.v. a fine HD per ottenere una miglior compliance dal paziente. Anche in questa fascia le probabilità di dover sospendere il calcitriolo sono elevate per frequente comparsa di ipercalcemia e iperfosfatemia. In questi pazienti può essere inserito il paracalcitolo. In caso di persistenza di ipercalcemia e /o iperfosfatemia e di non raggiungimento del target l'impiego del cinacalcet diventa cruciale. Il calciomimetico si è dimostrato efficace nel ridurre il PTH e nel controllo di Ca e P fino al loro range ottimale. L'inserimento del cinacalcet può essere anche attuato in associazione con la vit. D in quanto modula e controlla l'ipercalcemia e l'aumento del prodotto CaxP causato da quest'ultima. Tuttavia, la nostra esperienza ha documentato che circa il 25% dei pazienti esaminati non tollera il calciomimetico per l'instaurarsi di gravi effetti collaterali, specie gastrointestinali, con comparsa di nausea e vomito o insorgenza di ipocalcemia grave, che spesso causano la sospensione della terapia. In questi pazienti può essere indicato l'uso del paracalcitolo da solo per il suo minor effetto sulla calcemia e sull'assorbimento di fosfati rispetto al calcitriolo, oppure una associazione con basse dosi di cinacalcet consentendo così una migliore tollerabilità di quest'ultimo farmaco che può essere inferiore a dosi più basse. Tuttavia allo stato attuale non esistono dati o lavori di confronto tra calciomimetico e paracalcitolo e non esiste una linea guida dove siano indicati dei precisi dosaggi di una loro associazione ideali per il trattamento dell'IPS.

Razionale per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti in dialisi.

La tabella I riporta il razionale per l'impiego dei derivati della vit. D e del calciomimetico nei pazienti in trattamento dialitico, divisi per sottogruppi a seconda dei diversi valori di PTH.

Tabella I:

A₁	PTH: <150 pg/ml	<p>Mantenere:</p> <p>→ Ca: 8,4 - 9,5 mg/dl</p> <p>→ P: 3,5-5,5 mg/dl</p> <p>Chelanti non calcici (sevelamer) o chelanti calcici = 1,5 g/die di Ca elemento</p>	Non somministrare vit. D per evitare la comparsa di osteopatia adinamica
A₂	<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">GOLD STANDARD</p> <p>PTH= 150-300 pg/ml</p>	<p>Mantenere :</p> <p>→ Ca: 8,4-9,5 mg/dl</p> <p>→ P: 3,5-5,5 mg/dl</p> <p>-chelanti calcici = 1,5 g/die di Ca elemento</p> <p>-chelanti non calcici (sevelamer) in caso di ipercalcemia e/o presenza di calcificazioni.</p>	Somministrare adeguate dosi di vit. D per os per mantenere il valore di PTH nel range consigliato
B	PTH:>300 e <600 pg/ml	<p>Se:</p> <p>→ Ca: 8,4- 9,5 mg/dl;</p> <p>→ P: 3,5-5,5 mg/dl</p> <p>Se P>5,5mg/dl e Ca>9,5 mg/dl utilizzare chelanti non calcici (sevelamer)</p> <p>Se persiste Ca>9,5 P>5,5</p>	<p>Calcitriolo os/e.v. a fine HD</p> <p>Valutare sostituzione calcitriolo con paracalcitolo</p> <p><u>Valutare</u> impiego di cinacalcet</p>
C	PTH > 600 pg/ml	<p>Se :</p> <p>→ Ca: 8,4-9,5 mg/dl;</p> <p>→ P: 3,5-5,5 mg/dl</p> <p>Se:</p> <p>→ Ca>9,5mg/dl P>5,5mg/dl</p> <p>Se persiste :</p> <p>→ Ca >9,5 mg/dl e CaxP>55</p> <p>In presenza di calcificazioni vascolari sintomatiche</p>	<p>Somministrare Calcitriolo e.v. in base valori PTH (sec Linee Guida)</p> <p>Valutare sostituzione calcitriolo con paracalcitolo</p> <p>Valutare impiego di cinacalcet</p> <p>Valutare impiego di paracalcitolo</p>

Commenti alla tabella I

Gli obiettivi da perseguire nei pazienti con valori di PTH compresi fra 150-300 pg/ml sono i seguenti: controllare il prodotto CA e P somministrare calcitriolo per os per mantenere il PTH nel range di normalità (150-300 pg/ml).

Nei pazienti con valori di PTH ≤ 150 pg/ml si sconsiglia l'uso di calcitriolo per evitare l'osteopatia a basso turnover, facilitata da bassi livelli di PTH.

Nei pazienti con PTH tra 300-600 pg/ml: impiego di calcitriolo per os in boli a fine HD; se P>5,7mg/dl e CaxP>55 sospendere calcitriolo e utilizzare paracalcitolo ev a fine seduta dialitica.

L'impiego del Cinacalcet è riservato ai pazienti che vanno in ipercalcemia e non rispondono a tale terapia.

3) PTH > 600 pg/ml: se il Ca, il P e il CaxP sono nel range ottimale si inizia la terapia con calcitriolo e.v. in base ai valori di PTH; se durante il trattamento compare ipercalcemia e/o iperfosfatemia si sospende il calcitriolo in favore del paracalcitolo. In caso di comparsa di aumento del CaxP e/o ipercalcemia persistente nonostante l'uso del paracalcitolo è consigliabile inserire il Cinacalcet. Nei pazienti con importanti calcificazioni vascolari è suggerito l'utilizzo del paracalcitolo dall'inizio dell'insorgenza di un IPS evitando l'impiego di calcitriolo. La paraidectomia è riservata ai pazienti che non riescono ad ottenere un controllo dell'iperparatiroidismo con gli opportuni interventi dietetici e farmacologici.

Proiezioni di tali dati nell'attività regionale.

Estendendo i risultati della presente indagine preliminare all'intera popolazione uremica Sarda in trattamento dialitico possono essere fatte le seguenti proiezioni:

1) pazienti con PTH < 300 pg/ml: 46% = 724 pazienti

previsioni di trattamento con paracalcitolo : nessun paziente

2) PTH 300-600 pg/ml: 34% = 470 pazienti

il 10-15% di questi potrà ricevere paracalcitolo alla dose media di 7,5-15 mcg/settimana (dose calcolata secondo formula PTH/120)

3) PTH >600 pg/ml : 20% = 280 pazienti

il 25% di questi è destinato a ricevere paracalcitolo alla dose media di 25 mcg/sett.(dose calcolata secondo formula PTH/120)

In conclusione, il 10% della popolazione Sarda (circa 134 pazienti) è destinato a ricevere un trattamento con paracalcitolo.

E' possibile che l'impiego razionale dei derivati della vitamina D possa incidere positivamente sulle malattie cardiovascolari oltre che sulla prevenzione e cura delle malattie ossee dei pazienti con insufficienza renale, migliorando la tolleranza di questo trattamento vitaminico ad un numero maggiore di pazienti. Ciò potrebbe incidere positivamente.

BIBLIOGRAFIA

- 1) SilverJKilav R,Naveh-Many T: Mechanism of secondary Hyperparathyroidism. **Am J Phisiol Renal Phisiol**: 2002;283,F367-F376.
- 2) Cannata –Andia JB, Fernandez-Martin JL :The clinical impact of aluminium overload in renal failure. **Nephrol Dial Transplant** 2002; 17, supp 2: 9-12 .
- 3) Cannella G, Bonucci E, Rolla D, Ballanti P et al: Evidence of healing of secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialyzed uremic patients treated with long term intravenous calcitriol. **Kidney International** 1994; 46:1124-1132
- 4) Block GA, Hulbert –Shearon Te, Levin NW,Port FK. Association of serum phosphate and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic haemodialysis patients:a national study. **Am J Kidney Dis** 1998;31:607-617
- 5) Block GA Klassen PS, Lazarus JM,Ofstshun N, Lowrie EG,Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity,in manteinance haemodialysis. **J Am Soc Nephrol** 2004;15:2208-2218
- 6) Ganesh SK., Stack AG., Levin NW., Hulbert –Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca xPO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. **J Am Soc Nephrol** 2001; 12(10): 2131-2138.
- 7) Goodman WG ,Goldin J, Kuizon BD et al: Coronary –artery calcification in young adults with end-stage renal diseases who are undergoing dialysis. **N Engl J Med** 2000 342(20):1478-1483.
- 8) National Kidney Foundation DOQI: Clinical Pratical Guidelines For Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Diseases. **American Journal of Kidney Diseases** vol.42,n^o4,suppl 3,october 2003
- 9) Man NK, Chauveau P, Kuno T et al : Control of serum P without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis **Kidney International** 1998;53:1399-1404.
- 10) Chertow GM, Burke SH, Raggi P: Sevelamer attenuates progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. **Kidney International** 2002;62:245-252,
- 11) Brown EM: Calcium receptor and regulation of parathyroid hormone secretion .**Rew Endocrine and Metab Dis** 2000;1:307-15
- 12) Moe SM,Chertow GM, Coburn JW, et al: Achieving NKF-K/DOKI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCL. **Kidney International** 2005;67:760-761.
- 13) Quarles LD: Cinacalcet HCL: A novel treatment for secondary hyperparathyroidism in stage 5 chronic kidney disease. **Kidney International** 2005 (68); supp. 96: s24-s28.
- 14) Holliday LS, Gluck SC,Slatopolsky E.,et al: 1-25-dihydroxy-19-nor-vitamin D(2), a vitamin analog with reduced bone resorbing activity in vitro. **J Am Soc Nephrol** 2000;11(10) : 1857-1864.
- 15) DL Andress: Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. **Kidney International** 2006;Vol 69 (1):33-43.
- 16) Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Batlle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism . **Kidney International** 2003; 63:1483-1490.

- 17) Mittman N, Khanna R, Rani S, Chattopadhyay J, Avram MM. Paricalcitol therapy for secondary hyperparathyroidism in patients on maintenance hemodialysis previously treated with calcitriol: A single-center crossover study. *Kidney International* 2006;104 s64-s67.
- 18) Sprague SM, Lerma E, McCormick D, Abraham M, Battle D: Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients: comparison of paricalcitol with calcitriol. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38 suppl 5: s51-s55.
- 19) Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J: Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 89-90:387-92
- 20) Achinger SG, Ayus JC :The role of vitamin D in left ventricular hypertrophy and cardiac function. *Kidney International* 2005;(95):S37-42.
- 21) Levin A, Chun LY: Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? *Kidney International* 2005; 68:1973-1981
- 22) Wu-Wong JR, Tian J, Nakane M, Traylor L, Ruan X, Kroeger PE: Cardiovascular disease in chronic kidney failure: is there a role for vitamin D analogs? *Curr Opin Investig Drugs* 2006; 7(3):206-213.
- 23) 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(5):446-56.
- 24) Teng M, Wolf M, Ofsthun N, Lazarus M, Henan M, Camargo Jr, Thadhani R Activated Injectable Vitamin D and hemodialysis survival:a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115-1125.
- 25) Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, Johnson HK, Zager PG.: Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney International.* 2006;70(10):1858-65.
- 26) Wolf M, Thadhani R.: Vitamin D in patients with renal failure: A summary of observational mortality studies and steps moving forward. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006; Dec 29.
- 27) K. Kalantar-Zadeh et al.: Survival predictability of time –vating indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney International* 2006; (7):1-10
- 28) Geoffrey Block: Cardiovascular calcification in CKD Stage 5 – can we alter progression? Abstract Congress *American Society* 2005.
- 29) Llach, F, Sprague SM et al: Paracalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant in secondary hyperparathyroidism. *AJKD* 2001;38 suppl 5:s45-s50.
- 30) Dobrez DG et al.: Paracalcitol-treated patients experience improved hospitalizations outcomes compared with calcitriol- treated patients in real –world clinical setting *Nephrol Dial Transp* 2004 19:1974-1981