

La supplementazione con colecalciferolo migliora il controllo dell'iperparatiroidismo secondario nel paziente in emodialisi

Articoli Originali

Carlo Massimetti¹, Antonio Bellasi², Sandro Feriozzi¹

1 Centro di Riferimento di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Belcolle, Viterbo

2 Research, Innovation and Brand Reputation, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo



Carlo Massimetti

Corrispondenza a:

Carlo Massimetti

Centro di Riferimento di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Belcolle

Via Sammartinese,snc

01100 Viterbo

Tel. +390761338604, Fax +390761338600, +393478787594

E-mail: cmassimetti@libero.it, mobile phone +393478787594

ABSTRACT

Introduzione: La carenza di vitamina D è frequente nei pazienti in emodialisi (HD) ed è un'importante componente nell'eziopatogenesi dell'iperparatiroidismo secondario (IPS). In questo studio abbiamo voluto valutare l'impatto della supplementazione con colecalciferolo sui livelli di paratormone (PTH) e della 25-idrossivitamina D (25(OH)D) in un gruppo di pazienti in HD con carenza di vitamina D ed IPS.

Pazienti e metodi: Sono stati selezionati 122 pazienti con livelli di 25(OH)D \leq 30 ng/mL e IPS definito come livelli di PTH >300 pg/mL o livelli di PTH tra 150-300 pg/mL in corso di terapia con cinacalcet e/o paracalcitolo. Di questi, 82 hanno acconsentito alla supplementazione per via orale con colecalciferolo alla dose fissa di 25,000 UI a settimana per 12 mesi, mentre i rimanenti 40 pazienti l'hanno rifiutata, andando a costituire il gruppo di controllo. I due principali *endpoint* dello studio erano la riduzione dei livelli PTH \geq 30% rispetto ai valori basali e l'incremento dei livelli di 25(OH)D a valori $>$ 30 ng/mL.

Risultati: Al follow-up, nel gruppo supplementato i livelli di PTH si riducevano da 476 ± 293 a 296 ± 207 pg/mL ($p < 0.001$) quelli di 25(OH)D aumentavano da 10.3 ± 5.7 a 33.5 ± 11.2 ng/mL ($p < 0.001$), la calcemia aumentava da 8.6 ± 0.5 a 8.8 ± 0.6 mg/dL ($p < 0.05$) mentre la fosforemia rimaneva invariata. In questo gruppo il dosaggio medio del paracalcitolo veniva ridotto da 8.7 ± 4.0 a 6.1 ± 3.9 μ g/settimana ($p < 0.001$). Un risultato inatteso era l'aumento dei livelli di emoglobina da 11.6 ± 1.3 a 12.2 ± 1.1 gr/dL ($p < 0.01$) con una riduzione del dosaggio medio di eritropoietina da 119 \pm 88 a 88 \pm 65 UI/Kg p.c./settimana ($P < 0.05$). Nel gruppo di controllo i livelli di 25(OH)D e di PTH non si modificavano, mentre vi era un incremento del dosaggio medio di cinacalcet da 21 ± 14 a 43 ± 17 mg/die ($p < 0.01$).

Conclusioni: La carenza di vitamina D è molto frequente nel paziente in HD. La supplementazione di colecalciferolo migliora questo stato carenziale ed allo stesso tempo consente un miglior controllo dell'IPS ed una riduzione dei dosaggi medi di paracalcitolo.

PAROLE CHIAVE: vitamina D, colecalciferolo, emodialisi, iperparatiroidismo secondario, paracalcitolo

Introduzione

L'iperparatiroidismo secondario (IPS) inizia come un processo adattativo ma in ultimo, a seguito del ridursi della funzione renale, della ridotta escrezione di fosfati, della ridotta produzione di vitamina D e dell'ipocalcemia, si trasforma in un processo patologico [1]. È opinione comune che bassi livelli sierici di vitamina D siano la causa del bilancio negativo del calcio, dell'IPS e della patologia ossea. Le concentrazioni sieriche di 25-idrossivitamina D (25(OH)D) sono il principale indice del patrimonio di vitamina D del nostro organismo e sono utilizzate per definire uno stato careziale di vitamina D [2]. Nelle linee guida National Kidney Foundation–Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF–KDOQI), livelli sierici di 25(OH)D <5 ng/mL sono utilizzati per indicare una grave deficienza di vitamina D, livelli tra 5 e 15 ng/mL indicano una lieve insufficienza, livelli tra 16 e 30 ng/mL indicano un'insufficienza, mentre livelli maggiori di 30 ng/mL vengono considerati ottimali, anche se non vi è unanime consenso su quali siano i livelli sierici di vitamina D da considerare ottimali [3, 4].

Nei pazienti in emodialisi (HD) vi è una elevata prevalenza d'insufficienza e deficienza di vitamina D, con percentuali che vanno dal 70% al 100% [5, 6] e i fattori che la determinano sono diversi: una ridotta disponibilità di vitamina D per la 25-idrossilazione a seguito della scarsa esposizione ai raggi solari, il basso intiroto dietetico di vitamina D, la perdita urinaria di proteine che legano la vitamina D, l'obesità, la ridotta 25-idrossilazione epatica, la scarsa attività fisica e l'aumentata degradazione della 25(OH)D indotta dagli elevati livelli sierici di FGF23 [7–15]. Affinché la 25-idrossivitamina D possa essere convertita in 1,25(OH)2D (calcitriolo), il metabolita più attivo della vitamina D, è necessaria una reazione di 1- α -idrossilazione. La 1- α -idrossilazione avviene principalmente nel rene anche se questo enzima si ritrova anche in sedi extrarenali, comprese le paratiroidi [16]. L'attività dell'1- α -idrossilasi renale è fortemente dipendente dalle concentrazioni del suo substrato e la deficienza di 25(OH)D nell'insufficienza renale cronica è un'importante determinante dei livelli di calcitriolo [17]. Questo fatto ha rinnovato l'interesse sugli effetti della supplementazione di vitamina D, quando carente, sul metabolismo minerale. L'interesse è stato ulteriormente amplificato dalla dimostrazione che la vitamina D ha diversi potenziali benefici extrascheletrici [18]. Infatti, la deficienza di vitamina D non è soltanto un'importante componente nella patogenesi dell'IPS, ma sembrerebbe contribuire anche all'aumento degli eventi cardiovascolari nel paziente in HD [19]. In ultimo, è stata riportata un'associazione tra deficienza di vitamina D e mortalità per ogni stadio della malattia renale cronica (MRC) [20, 21].

Per tutti questi motivi, entrambe le linee guida NKF–KDOQI e KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) suggeriscono che nel paziente in HD dovrebbero essere evitate tanto la insufficienza quanto la deficienza di vitamina D [3, 22]. Sebbene sia ampiamente riconosciuta la necessità di correggere la carenza di vitamina D, non vi è un'univoca posizione su quando iniziare il trattamento, quale tipo di vitamina D impiegare, quale dosaggio impiegare, quale via di somministrazione e quanto lungo debba essere il periodo di supplementazione [23–25]. In generale, si ritiene che siano necessarie almeno 1,500-2,000 IU/die di vitamina D (o l'equivalente settimanale di 10,000-14,000 IU) al fine di raggiungere concentrazioni sieriche di 25(OH)D >30 ng/mL. Tuttavia, sembra che una dose settimanale \geq 25,000 IU possa consentire il raggiungimento di concentrazioni di 25(OH)D >30 ng/mL in una percentuale maggiore di pazienti supplementati [26–30]. Un altro punto non chiaro riguarda l'impatto della correzione della deficienza di vitamina D sui livelli di paratormone (PTH). Infatti, studi controllati randomizzati (RCTs) ed osservazionali sulla supplementazione di vitamina D in pazienti con vari stadi della MRC hanno fornito risultati discordanti [31, 32]. Questi risultati discordanti possono essere ricondotti non solo ai diversi dosaggi di vitamina D impiegati, ma anche alla diversa durata del periodo di supplementazione. Infatti, tanto i dosaggi di vitamina D impiegati quanto la durata della supplementazione erano

estremamente variabili nei vari lavori [33].

Nel presente studio abbiamo voluto valutare se la supplementazione con colecalciferolo ad un dosaggio appropriato e per un lungo periodo di tempo fosse in grado di correggere la deficienza di vitamina D e ridurre i livelli di PTH in un gruppo di pazienti in HD che presentavano deficienza di vitamina D ed IPS.

Pazienti e metodi

Nell'ambito di uno studio retrospettivo e monocentrico, abbiamo arruolato 122 pazienti di età adulta (≥ 18 anni) ed in trattamento emodialitico presso il nostro centro, nel periodo primavera 2013 e primavera 2015. I pazienti presentavano livelli sierici di $25(\text{OH})\text{D} \leq 30$ ng/mL ed un IPS definito da livelli di PTH > 300 pg/mL o compresi tra 150-300 pg/mL se in corso di terapia con paracalcitolo e/o cinacalcet.

L'iperparatiroidismo secondario doveva essere presente da almeno 6 mesi prima l'inizio della supplementazione con colecalciferolo. I principali criteri di esclusione erano: età dialitica < 6 mesi, pazienti già in terapia con colecalciferolo, pazienti in terapia con paracalcitolo e/o cinacalcet da meno di 6 mesi dall'arruolamento nello studio o che iniziavano terapia con questi farmaci nel corso dello studio, calcemia ≥ 10.5 mg/dL, precedente paratiroidectomia, patologie neoplastiche, aspettativa di vita stimata < 1 anno (la stima veniva eseguita clinicamente, sulla base delle condizioni di salute del paziente e della gravità di eventuali patologie concomitanti). Di questi 122 pazienti selezionati, soltanto 82 diedero il consenso orale alla supplementazione con colecalciferolo; i 40 pazienti che rifiutarono la supplementazione divennero il gruppo di controllo. Il colecalciferolo veniva somministrato sotto forma di gocce per via orale alla dose fissa di 25,000 UI a settimana, in accordo con precedenti studi [27, 28]. La supplementazione aveva una durata di 12 mesi e veniva iniziata e terminata sempre in primavera. I nostri principali endpoint erano rappresentati dalla riduzione dei livelli di PTH $\geq 30\%$ rispetto ai valori basali e il raggiungimento di livelli sierici di $25(\text{OH})\text{D} > 30$ ng/mL. Gli endpoint secondari erano rappresentati dalle modificazioni della calcemia, della fosforemia e del dosaggio medio del paracalcitolo e/o del cinacalcet. Mensilmente venivano determinate calcemia, fosforemia ed emoglobina (Hb). I livelli di PTH, fosfatasi alcalina totale (t-ALP) e $25(\text{OH})\text{D}$ venivano determinati 6 mesi prima dell'inizio dello studio, ovvero in condizioni basali, e poi a 6 e 12 mesi dall'inizio dello studio. Mensilmente veniva eseguita l'anamnesi farmacologica per la terapia con paracalcitolo, cinacalcet, chelanti dei fosfati ed eritropoietina umana ricombinante (rHu-Epo). La calcemia, la fosforemia, la t-ALP e l'Hb venivano determinate con metodi standard. Il PTH veniva dosato con metodica di seconda generazione ad immunochemiluminescenza (kit Architect Abbott). La 25-idrossivitamina D veniva determinata con metodica radioimmunologica (DiaSorin, Stillwater, MN, USA).

I risultati sono espressi come media \pm deviazione standard ($m \pm ds$). Il t-test per dati appaiati veniva eseguito quando appropriato. Il coefficiente di correlazione tra livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ e livelli di PTH veniva calcolato utilizzando il test di Spearman a due code. Nel corso di tutta l'osservazione veniva utilizzata la regressione lineare per stimare la relazione tra i livelli sierici della $25(\text{OH})\text{D}$ e quelli del PTH. L'analisi della regressione multipla stepwise veniva utilizzata per individuare i principali predittori dei livelli sierici di PTH. Le variabili predittive venivano selezionate sulla base della significatività della correlazione nell'analisi univariata ($p < 0.05$) o su quanto rilevato in studi precedenti. Tra tali variabili venivano incluse le più rilevanti ovvero quelle demografiche e bioumorali: età anagrafica, età dialitica, calcemia, fosforemia, $25(\text{OH})\text{D}$, fosfatasi alcalina totale, dosaggi medi di paracalcitolo e cinacalcet. Per tutti i test statistici impiegati si considerava statisticamente significativa una $p < 0.05$. L'analisi statistica veniva eseguita con SPSS (Statistical Package for Social Science, 11.0, 2003; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Risultati

Al basale non vi erano differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda le principali caratteristiche cliniche (Tabella I). In particolare, non vi erano differenze per età anagrafica, età dialitica, livelli sierici di PTH e 25(OH)D, impiego di chelanti dei fosfati, di paracalcitolo e di cinacalcet.

	Gruppo colecalciferolo	Gruppo controllo	p<
N° pazienti	82	40	
Età, anni	65 ± 13	67 ± 11	N.S.
Età dialitica, mesi	51 ± 54	56 ± 41	N.S.
Maschi, N. (%)	51 (62)	26 (65)	N.S.
ECV, N. (%)	29 (35)	17 (42)	N.S.
Calcemia, mg/dL	8.6 ± 0.5	8.5 ± 0.7	N.S.
Fosforemia, mg/dL	5.4 ± 1.1	4.9 ± 1.4	N.S.
Prodotto Ca x P, mg ² /dL ²	46 ± 8	42 ± 12	N.S.
PTH, pg/mL	476 ± 293	428 ± 389	N.S.
Fosfatasi Alcalina, mU/ml	96 ± 39	90 ± 37	N.S.
25(OH)D, ng/ml	10.2 ± 5.7	11.2 ± 5.6	N.S.
Hb, gr/dL	11.5 ± 1.2	11.5 ± 1.6	N.S.
Albumina, gr/dL	3.7 ± 0.3	3.6 ± 0.3	N.S.
Sevelamer C, gr/die (% pts)	3.3 ± 1.7 (63)	3.2 ± 1.5 (62)	N.S.
Lantanio C, gr/die (% pts)	1.2 ± 0.4 (10)	1.3 ± 0.7 (7)	N.S.
Calcio Carbonato, gr/die (% pts)	0.9 ± 0.2 (21)	0.8 ± 0.2 (25)	N.S.
Paracalcitolo, µg/settimana (% pts)	8.7 ± 4.0 (82)	8.5 ± 3.5 (80)	N.S.
Cinacalcet, mg/die (% pts)	31 ± 14 (30)	21 ± 14 (32)	N.S.
rHu-Epo, UI/Kg p.c./settimana (% pts)	119 ± 89 (96)	118 ± 87 (98)	N.S.

Tabella I: Principali caratteristiche cliniche basali nei due gruppi. EVC, eventi cardiovascolari; Hb, emoglobina; Sevelamer C, sevelamer carbonato; Lantanio C, lantanio carbonato; pts, pazienti; rHu-Epo, eritropoietina umana ricombinante

I livelli sierici di 25(OH)D erano significativamente correlati con quelli del PTH nel corso di tutto lo studio ($r = -0.241$; $p < 0.001$; IC – 0.013-0.006) (Figura 1). L’analisi della regressione multipla evidenziava che i migliori predittori dei livelli del PTH erano i livelli di fosforemia di 25(OH)D ed i dosaggi medi di paracalcitolo, $\beta=0.237$, $p < 0.01$, $\beta=-5.820$, $p < 0.001$ e $\beta=0.351$, $p < 0.001$, rispettivamente.

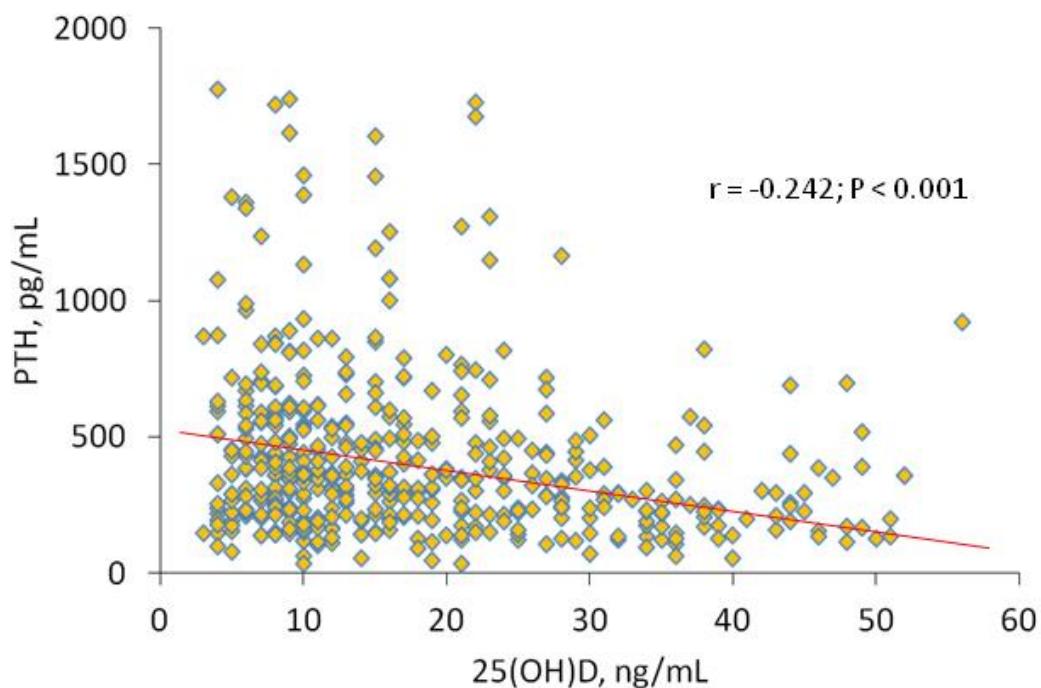


Figura 1: Correlazione tra livelli di vitamina D e PTH

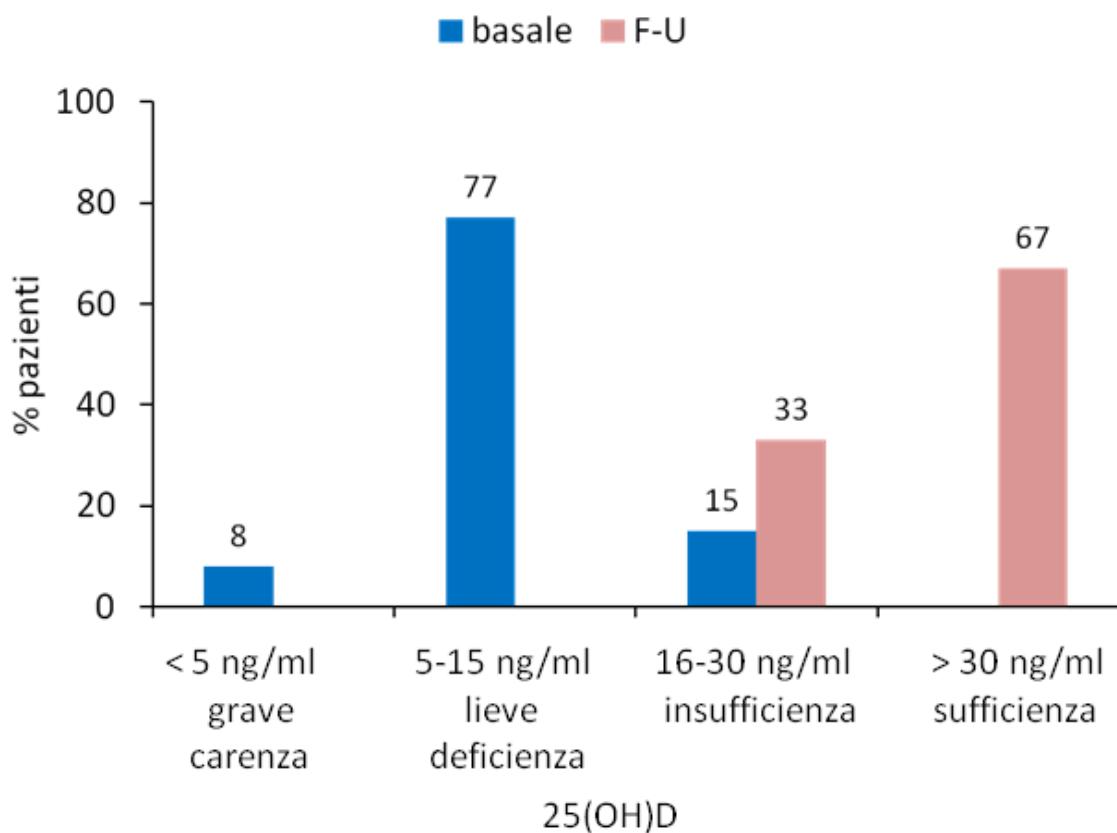


Figura 2: Status della 25(OH)D circolante in condizioni basali ed al F-U nei pazienti supplementati con colecalciferolo (n=82)

Nel gruppo supplementato, in condizioni basali, l'8% dei pazienti presentava una grave carenza di vitamina D (<5 ng/mL), il 77% una lieve deficienza (5-15 ng/mL) ed il 15% un'insufficienza (16-30 ng/mL) (Figura 2). Al follow-up i livelli sierici della 25(OH)D aumentavano da 10.2 ± 5.7 ng/mL a 33.5 ± 11.2 ng/mL ($p < 0.001$), normalizzandosi nel 67% dei pazienti e rimanendo insufficienti nel restante 33% (Figura 2). Nel gruppo di controllo, invece, i livelli sierici di 25(OH)D non si modificavano nel corso dello studio (Tabella III e Figura 3), così come la percentuale di pazienti con grave carenza di vitamina D, lieve deficienza o insufficienza. Al follow-up, la differenza dei livelli sierici della 25(OH)D tra i due gruppi era significativa ($p < 0.001$). Nel gruppo supplementato, al significativo incremento dei livelli sierici di 25(OH)D si associa un significativo decremento dei livelli sierici del PTH, da 476 ± 293 a 296 ± 207 pg/mL ($p < 0.001$).

Le variazioni dei livelli sierici del PTH nel corso dello studio sono riportate nella Tabella II e nella Figura 4. La riduzione percentuale dei livelli di PTH rispetto al basale era in media pari al 38%, con una riduzione percentuale superiore al 30% nel 73% dei pazienti supplementati, e si dimostrava significativamente maggiore rispetto ai controlli ($p < 0.001$). Proseguendo la descrizione dei risultati che riguardano il gruppo di controllo, si riporta che i livelli di PTH mostravano una tendenza all'incremento, anche se non significativo (Tabella III e Figura 4). Al follow-up, la differenza dei livelli sierici del PTH tra i due gruppi era significativa ($p < 0.001$). Ritornando al gruppo supplementato, si registrava un lieve ma significativo incremento della calcemia da 8.6 ± 0.5 a 8.8 ± 0.6 mg/dL ($p < 0.05$) (Tabella II), in assenza di episodi ipercalcemici. Inoltre, nel corso dello studio non venivano rilevate significative variazioni del dosaggio medio e del numero dei pazienti trattati con chelanti dei fosfati e cinacalcet, mentre si registrava una significativa riduzione dei dosaggi medi del paracalcitolo (Tabella II). Nel gruppo di controllo, infine, non si registrava un significativo cambiamento dei dosaggi medi e del numero dei pazienti sottoposti a trattamento con chelanti dei fosfati e paracalcitolo, mentre si riportava un significativo incremento dei dosaggi medi del cinacalcet (Tabella III). Un risultato inaspettato e che non faceva parte dei nostri endpoint prefissati era rappresentato dall'andamento dell'Hb i cui livelli, nel gruppo supplemento con colecalciferolo, aumentavano significativamente da 11.6 ± 1.2 a 12.2 ± 1.1 gr/dL ($p < 0.01$). Allo stesso tempo vi era una significativa riduzione dei dosaggi medi di rHu-Epo, da 119 ± 88 UI/Kg p.c./settimana a 88 ± 65 UI/Kg p.c./settimana ($p < 0.05$), mentre il numero dei pazienti in trattamento con rHu-Epo rimaneva invariato (Tabella II).

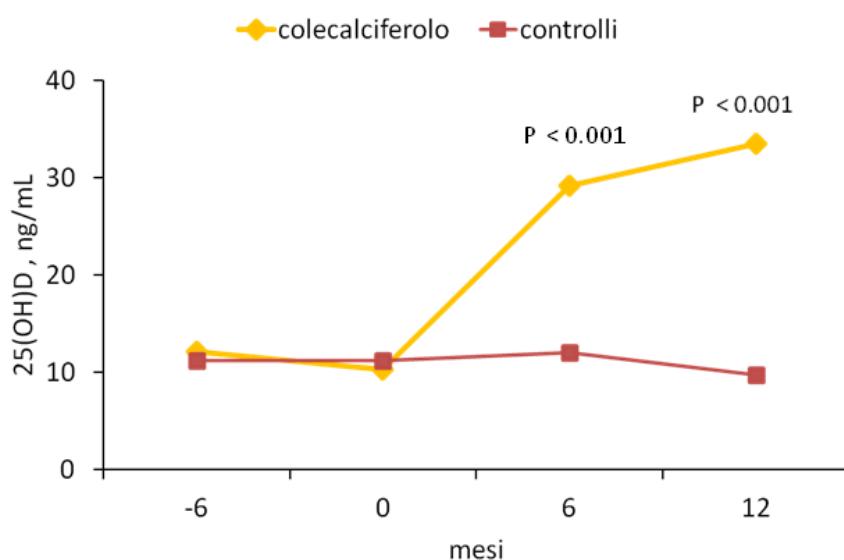


Figura 3: Variazione dei livelli di 25(OH)D nel gruppo supplementato con colecalciferolo (n=82) ed in quello di controllo (n=40)

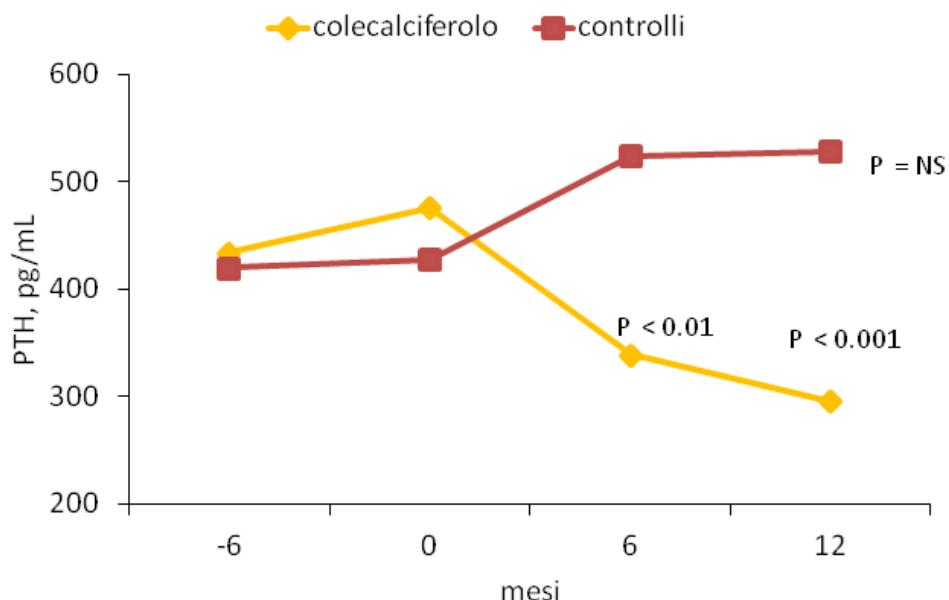


Figura 4: Variazione dei livelli del PTH nel gruppo supplementato con colecalciferolo (n=82) ed in quello di controllo (n=40)

Mesi	-6	Basale	6	12
Calcemia, mg/dL	$8.4 \pm 0.5^\circ$	8.6 ± 0.5	$8.8 \pm 0.5^{\wedge}$	$8.8 \pm 0.6^{\wedge}$
Fosforemia, mg/dL	5.2 ± 1.2	5.4 ± 1.1	5.1 ± 1.1	5.1 ± 1.3
Prodotto Ca x P, mg²/dL²	43 ± 9	45 ± 8	46 ± 9	44 ± 11
PTH, pg/mL	434 ± 271	476 ± 293	$339 \pm 270^*$	$296 \pm 207^{\wedge}$
Fosfatasi Alcalina, mU/mL	99 ± 46	96 ± 39	93 ± 39	93 ± 36
25(OH)D, ng/mL	$12.1 \pm 5.5^\circ$	10.3 ± 5.7	$29.2 \pm 9.1^{\wedge}$	$33.5 \pm 11.2^{\wedge}$
Hb, gr/dL	11.4 ± 1.3	11.6 ± 1.2	11.8 ± 1.1	$12.2 \pm 1.1^*$
Albumina, gr/dL	3.7 ± 0.3	3.6 ± 0.3	3.6 ± 0.3	$3.5 \pm 0.4^\circ$
Sevelamer C, gr/die (% pts)	3.3 ± 1.7 (63)	3.3 ± 1.7 (63)	3.5 ± 1.7 (64)	3.5 ± 1.6 (65)
Lantanio C, g/die (% pts)	1.3 ± 0.4 (10)	1.2 ± 0.3 (10)	1.2 ± 0.3 (10)	1.2 ± 0.4 (10)
Calcio Carbonato, g/die (% pts)	0.9 ± 0.2 (19)	0.9 ± 0.2 (21)	1.0 ± 0.2 (20)	1.0 ± 0.2 (19)
Paracalcitolo, µg/settimana (% pts)	7.4 ± 4.6 (77)	8.6 ± 4.0 (74)	7.7 ± 3.6 (73)	6.1 ± 3.9 (73) ^{^{\wedge}}
Cinacalcet, mg/die (% pts)	29 ± 16 (30)	31 ± 14 (30)	30 ± 16 (30)	28 ± 17 (30)
rHu-Epo, UI/Kg p.c./settimana (% pts)	118 ± 88 (97)	119 ± 89 (96)	107 ± 83 (95)	88 ± 65 (96)*

Tabella II: Variazioni dei principali parametri di laboratorio e delle terapie nel corso dello studio nel gruppo supplementato con colecalciferolo (n=82). p vs basale: $^\circ <0.05$; $^* <0.01$; $^{\wedge} <0.001$. Hb, emoglobina; Sevelamer C, sevelamer carbonato; Lantanio C, lantanio carbonato; pts, pazienti; rHu-Epo, eritropoietina umana ricombinante; p.c., peso corporeo

Mesi	-6	Basale	6	12
Calcemia, mg/dL	8.5 ± 0.5	8.5 ± 0.7	8.7 ± 0.6	8.7 ± 0.6
Fosforemia, mg/dL	5.1 ± 1.2	4.9 ± 1.4	5.3 ± 1.4	5.0 ± 1.1
Prodotto Ca x P, mg²/dL²	44 ± 11	42 ± 12	46 ± 13	43 ± 10
PTH, pg/mL	420 ± 299	428 ± 389	524 ± 377	528 ± 410
Fosfatasi Alcalina, mU/mL	93 ± 42	90 ± 38	94 ± 38	97 ± 44
25(OH)D, ng/mL	11.2 ± 5.5	11.2 ± 5.7	12.0 ± 5.7	9.7 ± 4.4
Hb, gr/dL	11.5 ± 1.6	11.6 ± 1.6	11.2 ± 1.3	11.3 ± 1.5
Albumina, gr/dL	3.6 ± 0.4	3.7 ± 0.3	3.6 ± 0.4	3.6 ± 0.4
Sevelamer C, gr/die (% pts)	3.0 ± 1.4 (62)	3.2 ± 1.5 (62)	3.4 ± 1.5 (62)	3.4 ± 1.5 (62)
Lantanio C, g/die (% pts)	1.1 ± 0.8 (8)	1.3 ± 0.7 (8)	1.6 ± 0.5 (13)	1.6 ± 0.5 (13)
Calcio Carbonato, g/die (% pts)	0.7 ± 0.3 (25)	0.8 ± 0.2 (25)	1.1 ± 0.4 (30)	1.1 ± 0.4 (30)
Paracalcitolo, µg/settimana (% pts)	7.1 ± 3.8 (80)	8.5 ± 3.5 (80)	9.9 ± 5.2 (80)	9.1 ± 3.8 (78)
Cinacalcet, mg/die (% pts)	15 ± 15 (30)	21 ± 14 (32)	44 ± 15 (32)*	43 ± 17 (32)*
rHu-Epo, UI/Kg p.c./settimana (% pts)	106 ± 89 (98)	118 ± 87 (98)	132 ± 87 (98)	131 ± 86 (98)

Tabella III: Variazioni dei principali parametri di laboratorio e delle terapie nel corso dello studio nel gruppo di controllo (n=40). p vs basale: * <0.01. Hb, emoglobina; Sevelamer C, sevelamer carbonato; Lantanio C, lantanio carbonato; pts, pazienti; rHu-Epo, eritropoietina umana ricombinante; p.c., peso corporeo

Discussione

Dal nostro studio emerge che la supplementazione con colecalciferolo alla dose fissa di 25,000 UI a settimana per 12 mesi sembra essere sufficiente a correggere la deficienza di vitamina D nel 67% dei pazienti in HD e a migliorarla nel restante 33%, a ridurre i livelli sierici del PTH ed i dosaggi medi del paracalcitolo, influenzando lievemente i livelli della calcemia ma non quelli della fosforemia. I nostri risultati suggeriscono che il dosaggio iniziale della supplementazione vada stabilito sulla base dei livelli basali del 25(OH)D del singolo paziente. In ultimo, la riduzione dei livelli sierici del PTH e la correzione della carenza di vitamina D si è associata ad un miglioramento dell'anemia con una riduzione dei dosaggi medi della rHu-Epo.

La deficienza di vitamina D è una condizione frequente nei pazienti con MRC, in particolare nei pazienti in HD, e risulta una delle principali componenti nella patogenesi dell'IPS [5, 6, 7, 34, 35, 36]. Nella nostra popolazione in HD, la deficienza di vitamina D si è riscontrata in quasi il 100% dei pazienti. I nostri risultati, come già segnalato in precedenti studi, hanno mostrato una significativa correlazione negativa tra livelli sierici del 25(OH)D e livelli di PTH [37]. Bassi livelli di 25(OH)D sono associati non solo ad un significativo incremento dei livelli del PTH, ma anche ad un basso contenuto minerale osseo ed a un aumentato rischio di fratture [38–40]. Sulla base di queste osservazioni abbiamo supplementato con colecalciferolo tutti i nostri pazienti in HD e con bassi livelli sierici di 25(OH)D. Tuttavia gli effetti della supplementazione con colecalciferolo sui livelli sierici del PTH sono discordanti, così come già emerge da due meta-analisi [31, 41]. Queste differenze probabilmente hanno più di una spiegazione: il tipo di vitamina D utilizzata, i dosaggi impiegati e la durata del periodo di supplementazione. Per lungo tempo si è ritenuto che la vitamina D₂ (ergocalciferolo) e la vitamina D₃ (colecalciferolo) fossero da considerarsi equivalenti per quanto riguarda la loro attività clinica. Tuttavia è stato dimostrato che il colecalciferolo è più

efficace dell'ergocalciferolo nell'aumentare e stabilizzare le concentrazioni sieriche del 25(OH)D. In particolare, Armas et al [42] hanno dimostrato che l'efficacia dell'ergocalciferolo è meno di un terzo di quella del colecalciferolo. Tale differenza è probabilmente da ricondurre al fatto che il colecalciferolo ha una più elevata affinità per la 25-idrossilasi e per la proteina legante la vitamina D (DBP) ed una differente 24-idrossilazione [43, 44]. Grazie alla lunga emivita del complesso 25(OH)D e DBP, tanto la somministrazione giornaliera quanto quella settimanale o mensile del colecalciferolo sembrano egualmente efficaci nel correggere i livelli di 25(OH)D [45]. Per quanto riguarda i dosaggi del colecalciferolo da impiegare, è stato suggerito che la dose cumulativa non dovrebbe essere inferiore alle 100,000 UI mensili, indipendentemente dai tempi di somministrazione [26]. Sulla base di questi suggerimenti ed analogamente ad altri studi [27], impiegando 25,000 UI di colecalciferolo alla settimana abbiamo ottenuto una significativa riduzione dei livelli di PTH, con una riduzione maggiore del 30% rispetto al basale nel 73% dei nostri pazienti. Il mancato raggiungimento di questo obiettivo nella totalità dei nostri pazienti è principalmente da ricondurre a due ragioni: in primo luogo al fatto che il 21% di essi presentava al basale livelli di PTH >600 pg/mL, criterio di esclusione in alcuni studi [27], e secondariamente ai livelli sierici del 25(OH)D che non si sono normalizzati nella totalità dei pazienti.

La mancata normalizzazione dei livelli di 25(OH)D, in particolare in quei pazienti con livelli basali <16 ng/mL, suggerisce che il dosaggio iniziale di colecalciferolo dovrebbe essere stabilito sulla base dei livelli sierici del 25(OH)D, piuttosto che come dose fissa. Tale procedura andrebbe adottata almeno nei primi mesi della supplementazione ed il dosaggio dovrebbe essere quindi aggiustato, nel corso della terapia, sulla base dell'andamento dei livelli del 25(OH)D, così come dimostrato in precedenti esperienze [46].

La correzione del deficit di vitamina D è importante poiché si associa non solo alla riduzione dei livelli sierici del PTH ma anche all'aumento dei livelli sierici di 1,25(OH)2D senza che si verifichi un incremento dei livelli del fibroblastic growth factor 23 (FGF-23) [26, 27, 47, 48]. Nella nostra esperienza, la somministrazione di colecalciferolo si è dimostrata non solo efficace ma anche sicura, infatti i livelli sierici di 25(OH)D nel corso dello studio sono sempre stati <100 ng/mL, rispettando la soglia considerata sicura [2]. Ciò probabilmente è da ricondurre al fatto che i dosaggi di colecalciferolo da noi impiegati erano ben al disotto delle 10,000 UI al giorno, valore oltre il quale è stata riscontrata tossicità [49]. La durata della supplementazione è un altro aspetto che probabilmente ha contribuito alla diversità dei risultati riportati in letteratura. Da quanto descritto nelle due principali meta-analisi [31, 41], la durata media delle supplementazioni si protraeva per un tempo ≤6 mesi ed in pochi casi ≥12 mesi. Nel nostro studio abbiamo seguito quanto suggerito dalle linee guida NKF-KDOQI [3] che consigliano una supplementazione di vitamina D per almeno 1 anno, con controllo dei livelli del 25(OH)D a 6 mesi dall'inizio della supplementazione. Come è emerso dai nostri risultati, i livelli del 25(OH)D raggiungevano il massimo incremento a 12 mesi dall'inizio della supplementazione, un elemento questo che suggerisce che la durata della supplementazione non debba essere inferiore ai 12 mesi. Analogamente ad altre esperienze [50], anche nel nostro studio abbiamo registrato un modesto incremento della calcemia nei pazienti supplementati, ma senza mai registrare episodi ipercalcemici. La fosforemia rimaneva invariata nel corso di tutto il periodo della supplementazione. Come riportato in precedenti studi, anche nella nostra esperienza la supplementazione con colecalciferolo è stata seguita da una significativa riduzione dei dosaggi medi del paracalcitolo [51, 52]. Tale risultato potrebbe essere ricondotto ad un concomitante incremento dei livelli sierici di 1,25(OH)2D [27]. La riduzione del dosaggio del paracalcitolo può ridurre il rischio di calcificazioni vascolari e migliorare la carenza di 25(OH)D [53, 54]. A differenza di quanto accade con il pre-ormone della vitamina D, gli attivatori dei recettori per la vitamina D aumentano i livelli di FGF23. Sulla base di tale osservazione si potrebbe ipotizzare che la riduzione del dosaggio di paracalcitolo e la conseguente riduzione d'incremento

dei livelli di FGF23 potrebbero ridurre alcune complicatezze [55–59]. Sarebbe quindi auspicabile una più sistematica associazione tra forme attive della vitamina D ed un pro-ormone della vitamina D. Dal nostro studio è emerso inoltre che la supplementazione con colecalciferolo è seguita da un significativo incremento dei livelli medi di Hb e da una significativa riduzione dei dosaggi medi di rHu-Epo. Questi risultati sono probabilmente da ricondurre alla riduzione dei livelli sierici del PTH che, come dimostrato, può essere causa di anemia attraverso vari meccanismi [60, 61]. Infatti la paratiroidectomia ed il controllo dell'IPS con cinacalcet e metaboliti attivi della vitamina D si associano ad un aumento dei livelli di Hb e/o a una riduzione dei dosaggi medi di rHu-Epo [62–64]. Non può essere però escluso il potenziale ruolo della stessa supplementazione con vitamina D. Infatti, bassi livelli di 25(OH)D sono stati associati a più alti valori di proteina C-reattiva (PCR) e ad un grado più marcato di anemia. La loro correzione è stata seguita da un significativo decremento dei livelli di PCR e dei dosaggi medi di rHu-Epo, suggerendo che la relazione tra deficienza di vitamina D ed anemia passi anche attraverso un meccanismo infiammatorio [65, 66]. Non possiamo quindi escludere che parte dei nostri risultati siano da ricondurre al potenziale ruolo antinfiammatorio della vitamina D. Infine, non ci è possibile dire se queste osservazioni siano condizionate o meno da eventuali variazioni dell'assetto marziale nei nostri pazienti; si tratta, d'altronde, di valutazioni non previste dal nostro studio.

Per concludere, riconosciamo che il nostro studio presenta diversi limiti quali la retrospettività, la mancata randomizzazione e la mancata valutazione dell'assetto marziale prima e dopo lo studio. Un punto di forza invece è costituito dalla durata dell'osservazione. Sono infatti pochissimi gli studi analoghi al nostro che offrono una finestra temporale di 12 mesi.

Completiamo la discussione suggerendo che la supplementazione con colecalciferolo debba essere impiegata più diffusamente e per un lungo periodo. Si tratta infatti di una terapia sicura, dai costi estremamente contenuti e della quale potrebbero giovare i pazienti in HD, i quali mostrano frequentemente deficit di vitamina D. I benefici associati alla correzione di questo deficit sono: miglioramento del controllo dell'IPS seguito da riduzione dei dosaggi medi del paracalcitolo e miglioramento dell'anemia con riduzione dei dosaggi di rHu-Epo.

Sarebbe interessante valutare, nel lungo termine, l'impatto della correzione del deficit di vitamina D su alcuni outcomes importanti quali mortalità, eventi cardiovascolari e fratture.

BIBLIOGRAFIA

1. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Apr; 6(4):913-921. <https://doi.org/10.2215/CJN.06040710>
2. Holick MF. Vitamin D, deficiency. *N Engl J Med* 2007 Jul 19; 357(3):266-281. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 Oct; 42(4 Suppl 3):S1-S201.
4. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, et al. Vitamin D Deficiency – Is There Really a Pandemic? *N Engl J Med* 2016 Nov 10; 375(19):1817-1820. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1608005>
5. Del Valle E, Negri AL, Aguirre C, Fradinger E, Zanchetta JR. Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. *Hemodial Int* 2007 Jul; 11(3):315-321. <https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2007.00186.x>
6. Singer RF. Vitamin D in dialysis: defining deficiency and rationale for supplementation. *Semin Dial* 2013 Jan-Feb; 26(1):40-46. <https://doi.org/10.1111/sdi.12010>
7. Mehrotra R, Kermah D, Budoff M, et al. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Jul; 3(4):1144-1151. <https://doi.org/10.2215/CJN.05781207>
8. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004 Dec; 80(6):1678S-1688S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1678S>
9. Mehrotra R, Kermah D, Budoff M, et al. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Jul; 3(4):1144-1151. <https://doi.org/10.2215/CJN.05781207>
10. Krassilnikova M, Ostrow K, Bader A, Heeger P, Mehrotra A. Low dietary intake of vitamin D and vitamin D deficiency in hemodialysis patients. *J Nephrol Ther* 2014 May 15; 4(3):166. <https://doi.org/10.4172/2161-0959.1000166>
11. Sato KA, Gray RW, Lemann J Jr. Urinary excretion of 25-hydroxyvitamin D in health and the nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med* 1982 Mar; 99(3):325-330.
12. Barreto Silva MI, Cavalieri VV, Lemos CC, Klein MR, Bregman R. Body adiposity predictors of vitamin D status in nondialyzed patients with chronic kidney disease: A cross-sectional analysis in a tropical climate city. *Nutrition* 2017 Jan; 33:240-247. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.06.012>
13. Michaud J, Naud J, Ouimet D, et al. Reduced hepatic synthesis of calcidiol in uremia. *J Am Soc Nephrol* 2010 Sep; 21(9):1488-1497. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009080815>
14. Caravaca-Fontán F, Gonzales-Candia B, Luna E, Caravaca F. Relative importance of the determinants of serum levels of 25-hydroxy vitamin D in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia* 2016 Sep-Oct; 36(5):510-516. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.01.017>
15. Perwad F, Zhang MY, Tenenhouse HS, et al. Fibroblast growth factor 23 impairs phosphorus and vitamin D metabolism in vivo and suppresses 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase expression in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007 Nov; 293(5):F1577-1583. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00463.2006>
16. Dusso A, Lopez-Hilker S, Rapp N, et al. Extrarenal production of calcitriol in chronic renal failure. *Kidney Int* 1988 Sep; 34(3):368-375. <https://doi.org/10.1038/ki.1988.190>
17. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005 Jul; 289(1):F8-28. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00336.2004>
18. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 Sep; 4(9):1515-1522. <https://doi.org/10.2215/CJN.02260409>
19. Gutierrez OM. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: updating the “trade-off” hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Sep; 5(9):1710-1716. <https://doi.org/10.2215/CJN.02640310>
20. Kyun Choi C, Kweon SS, Lee YH, et al. Serum level vitamin D and parathyroid hormone, and mortality, with or without chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab* 2019 Sep; 37(5):825-834. <https://doi.org/10.1007/s00774-018-0979-z>
21. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007 Oct; 72(8):1004-1013. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002451>
22. 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 Aug; 113:S1-S130. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.188>
23. Goldsmith DJA, Cunningham J. Mineral metabolism and vitamin D in chronic kidney disease—more questions than answers. *Nat Rev Nephrol* 2011 Jun; 7(6):341-346. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.53>
24. Del Valle E, Negri AL, Fradinger E, et al. Weekly high dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency/insufficiency in hemodialysis patients: a pilot trial. *Hemodial Int* 2015 Jan; 19(1):60-65. <https://doi.org/10.1111/hdi.12209>

25. Goldsmith DJA, Massy ZA, Brandenburg V. The uses and abuses of Vitamin D compounds in chronic kidney disease mineral bone disease (CKD-MBD). *Semin Nephrol* 2014 Nov; 34(6):660-668. <https://doi.org/10.1016/j.semephrol.2014.10.002>
26. Tangpricha V, Wasse H. Vitamin D therapy in kidney disease: more vitamin D is necessary. *Am J Kidney Dis* 2014 Nov; 64(5):667-669. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.08.004>
27. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Monthly cholecalciferol administration in haemodialysis patients: a simple and efficient strategy for vitamin D supplementation. *Nephrol Dial Transplant* 2009 Dec; 24(12):3799-3805. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp370>
28. Massart A, Debelle FD, Racapé J, et al. Biochemical parameters after cholecalciferol repletion in hemodialysis: results from the VitaDial randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2014 Nov; 64(5):696-705. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.04.020>
29. Marckmann P, Agerskov H, Thineshkumar S, et al. Randomized controlled trial of cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients with hypovitaminosis D. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Sep; 27(9):3523-3531. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs138>
30. Wasse H, Huang R, Long Q, Singapuri S, Raggi P, Tangpracha V. Efficacy and safety of a short course of very-high dose cholecalciferol in hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 2012 Feb; 95(2):522-528. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.025502>
31. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ Jr, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Jan; 6(1):50-62. <https://doi.org/10.2215/CJN.03940510>
32. Xu C, Li YC, Zhao SM, et al. Evaluation of responses to vitamin D3 (cholecalciferol) in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Med* 2016 Jun; 64(5):1050-1059. <https://doi.org/10.1136/jim-2015-000032>
33. Morrone LF, Bolasco P, Camerini C, et al. Vitamin D in patients with chronic kidney disease: a position statement of the Working Group "Trace Elements and Mineral Metabolism" of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol* 2016 Jun; 29(3):305-328. <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0305-6>
34. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Sep; 3(5):1535-1541. <https://doi.org/10.2215/CJN.01160308>
35. Kim SM, Choi HJ, Lee JP, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and effects of supplementation with cholecalciferol in patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2014 Jan; 24(1):20-25. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2013.07.003>
36. Eastwood JB, Stamp TC, De Wardener HE, Bordier PJ, Arnaud CD. The effect of 25-hydroxy vitamin D3 in the osteomalacia of chronic renal failure. *Clin Sci Mol Med* 1977 May; 52(5):499-508. <https://doi.org/10.1042/cs0520499>
37. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, et al. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004 Sep-Oct; 24(5):503-510. <https://doi.org/10.1159/000081023>
38. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998 Mar 19; 338(12):777-783. <https://doi.org/10.1056/NEJM199803193381201>
39. Zhang Q, Shi L, Peng N, et al. Serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and its association with bone mineral density and serum parathyroid hormone levels during winter in urban males from Guiyang, Southwest China. *Br J Nutr* 2016 Mar 28; 115(6):960-966. <https://doi.org/10.1017/S0007114515005383>
40. Lv QB, Gao X, Liu X, et al. The serum 25-hydroxyvitamin D levels and hip fracture risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget* 2017 Jun 13; 8(24):39849-39858. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16337>
41. Agarwal R, Georgianos PI. Con: nutritional vitamin D replacement in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transpl* 2016 May; 31(5):706-713. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw080>
42. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Nov; 89(11):5387-5391. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0360>
43. Bouillon R, Verlinden L, Verstuyf A. Is vitamin D2 really bioequivalent to vitamin D3? *Endocrinology* 2016 Sep; 157(9):3384-3387. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1528>
44. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006 Oct; 84(4):694-697. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.4.694>
45. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, et al. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Sep; 93(9):3430-3435. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0241>
46. Oksa A, Spustová V, Krivosíková Z, et al. Effects of long-term cholecalciferol supplementation on mineral metabolism and calcitropic hormones in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31(5):322-329. <https://doi.org/10.1159/000157177>
47. Seibert E, Heine GH, Ulrich C, Seiler S, Kohler H, Girndt M. Influence of cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients on monocyte subsets: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nephron Clin Pract* 2013; 123(3-4):209-219. <https://doi.org/10.1159/000354717>

48. Ritter CS, Armbrecht HJ, Slatopolsky E, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 suppresses PTH synthesis and secretion by bovine parathyroid cells. *Kidney Int* 2006 Aug; 70(4):654-659. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000394>
49. Vieth, R. The mechanisms of vitamin D toxicity. *Bone Miner* 1990 Dec; 11(3):267-272. [https://doi.org/10.1016/0169-6009\(90\)90023-9](https://doi.org/10.1016/0169-6009(90)90023-9)
50. Tokmak F, Quack I, Schieren G, et al. High-dose cholecalciferol to correct vitamin D deficiency in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Dec; 23(12):4016-4020. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn367>
51. Liu WC, Wu CC, Hung YM, et al. Pleiotropic effects of vitamin D in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta* 2016 Jan 30; 453:1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.11.029>
52. Ojeda López R, Esquivias de Motta E, Carmona A, et al. Correction of 25-OH-vitamin D deficiency improves control of secondary hyperparathyroidism and reduces the inflammation in stable haemodialysis patients. *Nefrologia* 2018 Jan-Feb; 38(1):41-47. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.05.008>
53. Wu-Wong JR, Noonan W, Ma J, et al. Role of phosphorus and vitamin D analogs in the pathogenesis of vascular calcification. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 Jul; 318(1):90-98. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.101261>
54. Bell NH, Shaw S, Turner RT. Evidence that 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits the hepatic production of 25-hydroxyvitamin D in man. *J Clin Invest* 1984 Oct; 74(4):1540-1544. <https://doi.org/10.1172/JCI111568>
55. Gravesen E, Hofman-Bang J, Lewin E, Olgaard K. Ergocalciferol treatment and aspects of mineral homeostasis in patients with chronic kidney disease stage 4-5. *Scand J Clin Lab Invest* 2013 Mar; 73(2):107-116. <https://doi.org/10.3109/00365513.2012.744464>
56. Jane LF, Masanori T, Hironori N, et al. Effect of paricalcitol and cinacalcet on serum phosphate, FGF-23, and bone in rats with chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010 Jun; 298(6):F1315-F1322. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00552.2009>
57. Panizo S, Barrio-Vázquez S, Naves-Díaz M, et al. Vitamin D receptor activation, left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2013 Nov; 28(11):2735-2744. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft268>
58. Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, et al. Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation* 2015 Jul 7;132(1):27-39. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013876>
59. Wolf M, Block GA, Chertow GM, et al. Effects of etelcalcetide on fibroblast growth factor 23 in patients with secondary hyperparathyroidism receiving hemodialysis. *Clin Kidney J* 2019 Apr 26; 13(1):75-84. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz034>
60. Tanaka M, Komaba H, Fukagawa M. Emerging association between parathyroid hormone and anemia in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2018 Jun; 22(3):242-245. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12685>
61. Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Miller JE, et al. Predictors of hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2009 May; 53(5):823-834. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.12.040>
62. Trunzo JA, McHenry CR, Schulak JA, et al. Effect of parathyroidectomy on anemia and erythropoietin dosing in endstage renal disease patients with hyperparathyroidism. *Surgery* 2008 Dec; 144(6):915-918. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.07.026>
63. Mpio I, Boumendjel N, Karaaslan H, et al. Secondary hyperparathyroidism and anemia. Effects of a calcimimetic on the control of anemia in chronic hemodialysed patients. Pilot Study. *Nephrol Ther* 2011 Jul; 7(4):229-236. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2011.01.008>
64. Goicoechea M, Vazquez MI, Ruiz MA, et al. Intravenous calcitriol improves anemia and reduces the need for erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephron* 1998; 78(1):23-27. <https://doi.org/10.1159/000044877>
65. Kendrick J, Targher G, Smits G, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and inflammation and their association with hemoglobin levels in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2009; 30(1):64-72. <https://doi.org/10.1159/000202632>
66. Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 May; 5(5):905-911. <https://doi.org/10.2215/CJN.06510909>