

Atualização sobre os Ensaios Clínicos com Cinacalcete no Hiperparatireoidismo Secundário Associado à Doença Renal Crônica

Update on Clinical Trials with Cinacalcet in Secondary Hyperparathyroidism Due to Chronic Kidney Disease

William G. Goodman, M.D.

Diretor de Pesquisa Clínica, Desenvolvimento Global, Amgen Inc, Thousand Oaks, CA

RESUMO

Dados de vários ensaios clínicos recentes reafirmam a eficácia do tratamento com cinacalcete para controlar o nível plasmático do PTH em pacientes em diálise com hiperparatireoidismo secundário estabelecido. Em contraste com resultados relatados inicialmente, a partir de estudos onde cinacalcete era usado junto com doses relativamente altas e constantes de vitamina D ou derivados, achados recentes mostram que os níveis plasmáticos de PTH podem ser efetivamente reduzidos quando essa droga é administrada em associação a doses mais baixas de vitamina D ou derivados. Em comparação ao tratamento convencional com vitamina D ou derivados, os níveis séricos de cálcio e fósforo são mais bem controlados com esta abordagem terapêutica e uma maior proporção de pacientes pode alcançar concentrações séricas de cálcio e fósforo e valores do produto Ca x P dentro das faixas recomendadas pelas diretrizes atuais. Entretanto, ensaios clínicos prospectivos adicionais são necessários para determinar se o uso de cinacalcete em pacientes em diálise com hiperparatireoidismo secundário afeta outras variáveis importantes e clinicamente relevantes como, por exemplo, a morfologia do osso, a massa e/ou a densidade óssea, a taxa de fraturas e a necessidade de paratireoidectomia.

Descritores: Calcimiméticos. Hiperparatireoidismo secundário. Ensaios clínicos.

ABSTRACT

Data from several recent clinical trials reaffirm the efficacy of treatment with cinacalcet for controlling plasma PTH levels among dialysis patients with established secondary HPT. In contrast to results reported previously from studies where cinacalcet was used together with relatively large but constant doses of vitamin D sterols, plasma PTH levels can be reduced effectively during treatment with cinacalcet among patients receiving lower doses of vitamin D sterols. Compared to conventional treatment with vitamin D sterols, serum calcium and phosphorus levels are better controlled with this therapeutic approach, and a larger proportion of patients are able to achieve serum calcium and phosphorus concentrations and values for Ca x P with the ranges recommended in current practice guidelines. Additional prospective clinical trials are needed, however, to determine whether the use of cinacalcet among dialysis patients with secondary HPT affects other important and clinically relevant outcomes such bone morphology, bone mass and/or bone density, skeletal fracture rates, and the need for parathyroidectomy.

Keywords: Calcimimetics. Secondary hyperparathyroidism. Clinical trials.

HISTÓRICO

O hiperparatireoidismo secundário (HPT) é comum entre pacientes com doenças renais crônicas (DRC)¹⁻³. No estágio inicial da DRC, sua fisiopatogênese envolve distúrbios no metabolismo de vitamina D que, sistematicamente, alteram a homeostase do cálcio e levam a aumentos adaptativos na síntese e secreção do hormônio de paratireóide (PTH) pelas glândulas de paratireóide⁴. Perturbações na síntese do calcitriol, ou 1,25-dihidroxi-vitamina D₃, causados pelo rim doente têm um papel essencial na patogênese de HPT secundária devido ao seu efeito na absorção intestinal de cálcio^{4,5}.

O calcitriol regula a expressão de diversas proteínas que mediam o transporte de cálcio intestinal^{6,7}. Entre elas estão as calbindinas e dois canais de cálcio constitutiva-

mente ativados que pertencem à família vaniloide (TRPV-5 e TRPV-6)⁸⁻¹⁰. Os níveis de expressão dessas moléculas chave, determinantes do transporte epitelial de cálcio, são reduzidos nas células intestinais quando os níveis séricos de calcitriol baixam devido a DRC^{8,11}. Assim, perturbações na absorção intestinal de cálcio são comuns em pacientes com DRC inicial ou moderada constituindo os maiores responsáveis pela hipocalciúria que caracteriza esta doença¹²⁻¹⁵. Como em outras condições clínicas como, por exemplo, deficiência nutricional de vitamina D e restrições alimentares de cálcio, nas quais a absorção intestinal de cálcio não é satisfatória, o HPT secundário representa uma resposta adaptativa apropriada que atenua a excreção de cálcio na urina e mobiliza cálcio dos ossos, mantendo as concentrações séricas de cálcio e preservando a homeostase desse cátion⁴.

Em pacientes com DRC em tratamento conservador, os níveis plasmáticos de PTH aumentam progressivamente enquanto a função renal declina^{3,16,17}. Os valores ultrapassam o limite máximo normal na maior parte dos pacientes com taxa de filtração glomerular abaixo de 30-40ml/min^{3,16}. Alterações histológicas de hiperparatireoidismo são encontradas quando os níveis plasmáticos de PTH estão, na maior parte dos pacientes, no estágio 3 ou 4 da DRC¹⁸. Sendo assim, a prevenção e manejo da doença metabólica óssea representam objetivos terapêuticos chave. A perda de massa óssea devido ao HPT secundário, provavelmente, contribui para as altas taxas de fratura no esqueleto entre pacientes com DRC inicial a moderada, além de também explicar as reduções na massa óssea encontradas em pacientes de diálise¹⁹⁻²¹.

Uma vez estabelecido, o HPT secundário é uma desordem progressiva que se agrava como uma função da duração da DRC e/ou o número de anos em tratamento com diálise²²⁻²⁴. A necessidade de paratireoidectomia cirúrgica também aumenta com a duração da terapia de substituição renal^{22,25}. A hiperplasia da glândula paratireóide provavelmente está intimamente ligada a esses desfechos, e o aumento das glândulas paratireóides é uma determinante importante não somente da gravidade da doença, mas também da sua progressão. A proliferação monoclonal de subpopulações de células paratireóides pode ser documentada em mais da metade das glândulas removidas cirurgicamente de pacientes em diálise com HPT secundário²⁶. Tal alteração ocorre em ambas as formas de hiperplasia (difusa e nodular) da glândula²⁶. Há pouca evidência de que o processo hiperplásico possa ser revertido ou que o aumento do tamanho das glândulas paratireóides diminua, quer com tratamento clínico ou com transplante renal bem sucedido.

Abordagens tradicionais ao controle clínico de HPT secundário vêm se apoiando predominantemente no controle dietético do fósforo e no uso de quelantes de fósforo para controlar sua retenção e a hiperfosfatemia²⁷. De fato, as diretrizes atuais recomendam dieta restrita em e quelantes de fósforo como intervenções terapêuticas iniciais para controlar o HPT secundário em pacientes nos estágios 3 e 4²⁸. No entanto, é frequentemente necessário o tratamento adicional com vitamina D ou derivados para controlar os níveis plasmáticos de PTH em pacientes com DRC²⁹. Infelizmente, tais medidas não são direcionadas diretamente aos distúrbios chave do metabolismo da vitamina D e cálcio previamente descritos que são os responsáveis pelo desenvolvimento e progressão do HPT secundário.

Além disso, a vitamina D e derivados têm-se mostrado apenas parcialmente efetivos para o controle clínico de HPT secundário em pacientes em tratamento

dialítico. Uma minoria dos pacientes alcança os níveis plasmáticos de PTH recomendados pelas diretrizes atuais e os níveis séricos de cálcio e fósforo persistem elevados em muitos pacientes³⁰. Estas anormalidades bioquímicas foram associadas a resultados clínicos adversos em estudos observacionais³¹⁻³³. Apesar de estudos em curto prazo, com duração de poucos meses, terem mostrado redução dos níveis plasmáticos de PTH em pacientes em diálise com HPT secundário através do tratamento com vitamina D e derivados, a eficácia do tratamento por mais de dois anos de acompanhamento não foi comprovada. Há pouca informação de ensaios clínicos prospectivos a respeito de outros resultados importantes como taxas de fratura no esqueleto, e efeitos na massa e histologia ósseas após tratamento com vitamina D ou derivados.

Talvez ainda mais importante seja o fato de que as taxas anuais de paratireoidectomia não sofreram mudança considerável mesmo com o amplo uso de vitamina D ou derivados nos pacientes submetidos a diálise regular²⁵. Tais achados sugerem que as abordagens tradicionais para o controle do HPT secundário não retardam efetivamente o avanço da doença nem diminuem a necessidade de intervenção cirúrgica. Portanto, existe interesse considerável em novas estratégias para controlar o HPT secundário em pacientes com DRC.

AGENTES CALCIMIMÉTICOS

Agentes calcimiméticos são pequenas moléculas orgânicas que agem como ativadores dos receptores sensíveis a cálcio (CaR) nas glândulas paratireóides e outros tecidos^{34,35}. Os CaR representam o mecanismo molecular pelo qual as células paratireóides detectam mudanças na concentração de cálcio ionizado no sangue e modulam a secreção de PTH de acordo com tais alterações. Os agentes calcimiméticos inibem a secreção do PTH e reduzem seu nível plasmático através da diminuição do limiar de ativação do CaR pelo cálcio iônico extracelular. Poucas horas após a administração de agentes calcimiméticos, tanto em humanos quanto em animais de laboratório, os valores de PTH diminuem de forma imediata e consistente e reduções sustentadas de seus níveis plasmáticos são alcançadas³⁷.

O hidrocloreto de cinacalcete, agora chamado de cinacalcete, é o primeiro agente calcimimético a tornar-se disponível para uso clínico no controle do HPT secundário em pacientes em diálise³⁵. Também é usado para tratar hipercalemia em pacientes com carcinoma da paratireóide³⁸. Em função de ter a um mecanismo de ação totalmente diferente da vitamina D e derivados, o cinacalcete representa uma nova forma de intervenção

farmacológica definitiva para controlar o HPT secundário em pessoas com DRC em diálise^{35,39}.

O cinacalcete é um composto relativamente hidrofóbico e não é prontamente solúvel em soluções aquosas. Portanto não é acessível uma formulação para administração intravenosa durante os procedimentos de hemodiálise. Virtualmente todos os estudos clínicos relatados até o presente empregaram doses orais diárias de cinacalcete para controlar os níveis plasmáticos de PTH em pacientes com HPT secundário bem estabelecido.

Apesar destas considerações, o cinacalcete é rapidamente absorvido no sistema gastrointestinal após administração oral⁴⁰. Níveis plasmáticos de pico são alcançados dentro de 60-90 minutos e são altamente dependentes da dose⁴⁰⁻⁴². Os níveis plasmáticos de PTH diminuem abruptamente após doses únicas de cinacalcete e alcançam o nadir após duas a quatro horas em consistência com a rápida ativação dos CaR em tecido paratireóide. No entanto, posteriormente, os níveis plasmáticos de PTH sobem aproximando-se dos níveis pré-dose ao longo do restante do dia acompanhando a queda na concentração sérica de cinacalcete enquanto os níveis de ativação do CaR diminuem^{37,40}.

A porcentagem de redução plasmática dos níveis de PTH após doses orais únicas de cinacalcete não difere substancialmente em pacientes com HPT secundário moderado ou grave. A resposta terapêutica ao cinacalcete é, portanto, amplamente independente da gravidade da doença. Além disso, a eficácia do cinacalcete para reduzir os níveis plasmáticos de PTH persiste quando o tratamento é mantido por até três anos⁴³. Assim sendo, o uso sustentado de cinacalcete não atenua o seu efeito de inibir a secreção de PTH e de diminuir os níveis plasmáticos de PTH em pacientes com HPT secundário devido a DRC.

RESULTADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS EM PACIENTES COM HPT SECUNDÁRIO

A eficácia da terapia com cinacalcete para reduzir os níveis plasmáticos de PTH foi inicialmente documentada em grandes ensaios clínicos prospectivos aleatórios e duplo-cegos realizados em hemodialisados com controle inadequado de HPT secundário apesar de uso prévio de vitamina D ou derivados e quelantes de fósforo^{44,45}. Dois dos estudos envolveram mais de 700 pacientes e duraram 26 semanas⁴⁴. O tratamento com cinacalcete foi iniciado com doses orais diárias de 30mg, tais doses foram subsequentemente elevadas para um máximo de 180mg por dia. Quarenta e três por cento dos pacientes alcançaram uma média de nível plasmático de PTH igual a ou menor que 250 pg/ml, de acordo com

medidas feitas por um ensaio imunométrico convencional de primeira geração, por um período de 14 semanas⁴⁴. Respostas similares foram observadas quando as medidas de PTH foram feitas usando um ensaio imunométrico de segunda-geração que detecta exclusivamente PTH 1-84^{44,46}.

Em 60% dos pacientes designados para tratamento com cinacalcete, os níveis plasmáticos de PTH caíram em 30% ou mais⁴⁴. A redução percentual nos níveis de PTH vem sendo tradicionalmente usada para avaliar a eficácia da terapia de vitamina D ou derivados em ensaios clínicos em pacientes com HPT secundário devido a DRC. Curiosamente, a proporção de pacientes que respondeu não foi influenciada pela gravidade da doença, avaliada pelos níveis de PTH pré-tratamento. Diversos relatórios indicam que o nível de expressão do CaR é reduzido em tecido paratireoidiano hiperplásico tanto de pacientes quanto de animais de laboratório com doença renal e HPT secundário^{47,48}. Além disso, a expressão do CaR na hiperplasia⁴⁹ da glândula paratireóide é mais baixa na forma nodular do que na difusa. É concebível pensar que tais alterações poderiam atenuar o efeito de cinacalcete sobre a inibição da secreção de PTH e redução do seu nível plasmático, porém, variações na gravidade da doença não mostraram influência na resposta bioquímica ao tratamento em estudos clínicos controlados.

As concentrações séricas de cálcio são modestamente reduzidas durante o tratamento com cinacalcete, e os níveis séricos de fósforo também diminuem^{44,45}. Tais mudanças ocorrem não somente devido a reduções na mobilização de cálcio e fósforo dos ossos enquanto os níveis plasmáticos de PTH caem, mas também pela transferência intercompartimental de cálcio e fósforo dentro do osso^{50,51}. Resulta que, durante o tratamento⁴⁴ os valores calculados para o produto Ca x P no soro declinam. Assim, o uso de cinacalcete diminui os níveis plasmáticos de PTH e afeta positivamente vários parâmetros do metabolismo de cálcio e fósforo em pacientes com HPT secundário recebendo doses relativamente altas e constantes de vitamina D ou derivados^{44,45}.

Alguns dos pacientes que participaram dos estudos clínicos iniciais com cinacalcete foram tratados sem uso concomitante de vitamina D⁴⁴. Os níveis plasmáticos de PTH foram substancialmente reduzidos nestes pacientes⁴⁴. Tais resultados indicam que cinacalcete pode ser usado isoladamente como uma intervenção terapêutica primária para HPT secundário em pacientes submetidos a diálise. De fato, diferentemente do que ocorre com vitamina D ou derivados, nem a hipercalcemia nem a hiperfosfatemia impedem o uso de cinacalcete em pacientes que requeiram tratamento médico para HPT secundário. São necessários estudos adicionais, no entanto, para determinar a eficácia desta abordagem terapêutica.

Em análises *post hoc*, o uso de cinacalcete comparado ao tratamento convencional aumentou a proporção de pacientes que atingiu os valores recomendados pelas diretrizes⁵² clínicas atuais para os níveis plasmáticos de PTH, concentrações séricas de cálcio e fósforo e produto Ca x P. Em pacientes sob tratamento com cinacalcete, as concentrações séricas de cálcio foram mantidas entre 8,7 e 9,5 mg/dL em 49% deles e as de fósforo, entre 3,5 e 5,5 mg/dL em 46%. Sessenta e cinco por cento tiveram valores do produto Ca x P ≤ 55 mg²/dL².

Devido ao freqüente aumento de níveis séricos de cálcio e fósforo em pacientes com HPT secundário, foram realizados estudos adicionais para determinar se o uso de cinacalcete com doses baixas de vitamina D ou derivados poderia atenuar estas anormalidades bioquímicas. Esta abordagem terapêutica alternativa foi avaliada, inicialmente, em pacientes com níveis plasmáticos de PTH adequadamente controlados, porém, com valores persistentemente elevados do produto Ca x P durante o tratamento com vitamina D ou derivados⁵³. O tratamento com cinacalcete mostrou-se capaz de manter os níveis plasmáticos de PTH abaixo de 300 pg/mL enquanto as doses de vitamina D e derivados eram reduzidas para coibir elevações nas concentrações séricas de cálcio e fósforo⁵³. Como resultado, uma proporção maior de pacientes que receberam cinacalcete, em comparação com aqueles que recebem somente vitamina D ou derivados, atingiram concentração de cálcio e fósforo dentro das faixas recomendadas pelas atuais diretrizes^{28,53}.

Em um estudo subsequente chamado TARGET, pacientes sob hemodiálise com HPT secundário controlado inadequadamente, como avaliado por persistentes níveis plasmáticos de PTH acima de 300 pg/mL, receberam cinacalcete em uma fase de oito semanas de titulação da dose seguida de uma fase de avaliação de oito semanas⁵⁴. Doses iniciais de 30 mg de cinacalcete foram titulados de acordo com o necessário até uma dose máxima diária de 180 mg para alcançar um nível plasmático de PTH menor que 160 pg/mL como determinado por um ensaio imunométrico de PTH de segunda geração, valor equivalente a 300 pg/mL quando medido usando um ensaio imunométrico de PTH de primeira geração⁴⁶. Durante a segunda semana de estudo, as doses de vitamina D ou derivados entre pacientes que já recebiam estes compostos eram reduzidas para uma quantidade equivalente a 2 mcg de paricalcitol em cada uma das três sessões semanais de hemodiálise, numa dose total de 6 mcg por semana. A eficácia terapêutica foi avaliada pela proporção de pacientes que atingiram: 1- um nível plasmático de PTH médio menor que ou igual a 160 pg/mL; 2- uma média do produto do Ca x P

menor que ou igual a 55 mg²/dL²; 3- ou um valor médio para ambos os parâmetros bioquímicos abaixo destes dois limiares pré-determinados.

Sessenta e dois por cento dos pacientes no estudo TARGET alcançaram o objetivo terapêutico para PTH, 83% alcançaram o alvo terapêutico para Ca x P, e 54% dos participantes do estudo alcançaram ambos os desfechos bioquímicos durante a fase de avaliação da eficácia. Ao longo das 16 semanas de estudo, os níveis plasmáticos de PTH diminuíram em 35% dos valores iniciais, as concentrações séricas de cálcio diminuíram em 11%, os níveis séricos de fósforo, em 7%, e os valores do produto Ca x P, em 17%. A dose diária média de cinacalcete era de 69 mg. Comparado aos relatórios iniciais nos quais o cinacalcete era usado em pacientes recebendo doses maiores de vitamina D ou derivados, o resultado do estudo TARGET sugere que o tratamento com cinacalcete e doses menores de vitamina D ou derivados atinge eficiência similar para diminuir os níveis plasmáticos de PTH, porém, provê melhor controle de concentrações séricas de cálcio e fósforo em hemodialisados com HPT secundário.

Em outro estudo multicêntrico (OPTIMA) realizado na Europa, a eficácia terapêutica do cinacalcete foi comparada ao tratamento tradicional com doses flexíveis de vitamina D ou derivados e quelantes de fósforo entre pacientes com HPT secundário inadequadamente controlado⁵⁵. Os pacientes eram qualificados para o estudo se o nível plasmático de PTH fosse maior que 300 pg/mL, mas menor que 800 pg/mL, como medido pelo ensaio de primeira geração de imunometria de PTH. Os tratamentos foram ajustados dentro de uma fase de otimização de dose de 16 semanas, e a eficácia foi avaliada usando valores médios para PTH plasmático e concentrações séricas de cálcio e fósforo durante sete semanas. O desfecho primário do estudo foi a proporção de pacientes em cada grupo de tratamento que alcançou um nível plasmático de PTH médio abaixo de 300 pg/mL durante a fase de avaliação da eficácia⁵⁵.

Para pacientes designados ao tratamento com cinacalcete, a dose inicial era de 30 mg por dia. As doses foram aumentadas de modo progressivo para uma dose máxima diária de 180mg para controlar os níveis plasmáticos de PTH se as concentrações séricas de cálcio se mantivessem acima de 8,0 mg/dL. Entre os pacientes de tratamento com cinacalcete que também recebiam vitamina D ou derivados ao início do estudo, as doses de vitamina D foram ajustadas de acordo com o necessário para manter os níveis séricos de cálcio iguais a ou menores que 9,5 mg/dL e os níveis séricos de fósforo iguais a ou menores que 5,5 mg/dL como recomendados pelas diretrizes atuais. Para pacientes designados para o

tratamento com doses flexíveis de vitamina D ou derivados, as doses eram ajustadas para alcançar o controle dos níveis plasmáticos de PTH enquanto mantinham os níveis séricos de cálcio iguais a ou menores que 9,5 mg/dL e níveis séricos de fósforo iguais a ou menores que 5,5 mg/dL.

No geral, 71% dos pacientes tratados com cinacalcete, em contraste com apenas 22% nos tratados com doses flexíveis de vitamina D ou derivados, alcançaram níveis plasmáticos de PTH médios menores que 300 pg/mL ($p < 0,001$) durante a fase de avaliação de eficácia do estudo⁵⁵. Setenta e seis por cento dos pacientes que receberam cinacalcete mantiveram um nível sérico de cálcio igual a ou menor que 9,5 mg/dL e 63%, um nível sérico de fósforo igual a ou menor que 5,5 mg/dL durante as últimas sete semanas de estudo. Em contrapartida, níveis séricos de cálcio e fósforo abaixo destes limiares foram obtidos, respectivamente, em apenas 33% e 50% dos pacientes administrados com doses flexíveis de vitamina D⁵⁵.

Como antecipado, pacientes com níveis plasmáticos de PTH entre 300 e 500 pg/mL antes do tratamento foram os que mais atingiram os valores de PTH dentro das taxas terapêuticas alvo, comparando com aqueles com valores limiares entre 500 e 800 pg/mL⁵⁵. A dose diária média de cinacalcete para pacientes no estudo OPTMA era de 56 mg, porém doses menores foram exigidas entre aqueles com níveis pré-tratamento de PTH entre 300 e 500 pg/mL. Para este subgrupo de pacientes, a dose diária média de cinacalcete era de 30 mg, enquanto a dose diária média entre pacientes com níveis plasmáticos PTH variando entre 500 e 800 pg/mL era de 60 mg⁵⁵.

REFERÊNCIAS

- Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, Coen GM, Fukagawa M, Langman C, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:558-65.
- Coburn JW, Elangovan L. Prevention of metabolic bone disease in the pre-end-stage-renal disease setting. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(Suppl):S71-7.
- Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71:31-8; Epub 2006 Nov 8.
- Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: Lessons from molecular genetics. *Kidney Int.* [Epub ahead of print]
- Llach F, Massry SG. On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:601-6.
- Wood RJ, Tchack L, Taparia S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases the expression of the CaT1 epithelial calcium channel in the Caco-2 human intestinal cell line. *BMC Physiol.* 2001;1:11; Epub 2001 Aug 17.
- Bouhtiauy I, Lajeunesse D, Christakos S, Brunette MG. Two vitamin D₃-dependent calcium binding proteins increase calcium reabsorption by different mechanisms. II. Effect of CaBP 9K. *Kidney Int.* 1994;45:469-74.
- van de Graaf SF, Boullart I, Hoenderop JG, Bindels RJ. Regulation of the epithelial Ca²⁺ channels TRPV5 and TRPV6 by 1 α ,25-dihydroxy Vitamin D₃ and dietary Ca²⁺. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90:303-8.
- Hoenderop JG, van der Kemp AW, Hartog A, van de Graaf SF, van Os CH, Willems PH, et al. Molecular identification of the apical Ca²⁺ channel in 1, 25-dihydroxyvitamin D₃-responsive epithelia. *J Biol Chem.* 1999;274:8375-8.
- Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. ECaC: the gatekeeper of transepithelial Ca²⁺ transport. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1600:6-11.
- Van Abel M, Hoenderop JG, van der Kemp AW, van Leeuwen JP, Bindels RJ. Regulation of the epithelial Ca²⁺ channels in small intestine as studied by quantitative mRNA detection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;285:G78-85; Epub 2003 Mar 5.
- Coburn JW, Koppel MH, Brickman AS, Massry SG. Study of intestinal absorption of calcium in patients with renal failure. *Kidney Int.* 1973;3:264-72.
- Charytan C, Coburn JW, Chonchol M, Herman J, Lien YH, Liu W, et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:58-67.
- Coburn JW, Maung HM, Elangovan L, Germain MJ, Lindberg JS, Sprague SM, et al. Doxercalciferol safely suppresses PTH levels in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:877-90.
- Coyne D, Acharya M, Qiu P, Abboud H, Battle D, Rosansky S, et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:263-76.
- Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1997;29:496-502.
- De Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, Hsu CY, Chertow GM. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2762-9.
- Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MNC, Brown CB, Juttman JR, Jordans JG, et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ.* 1995;310:358-63.
- Bas S, Bas A, Lopez I, Estepa JC, Rodríguez M, Aguilera-Tejero E. Nutritional secondary hyperparathyroidism in rabbits. *Domest Anim Endocrinol.* 2005;28:380-90.
- Bas S, guilera-Tejero E, Bas A, Estepa JC, Lopez I, Madueño JA, et al. The influence of the progression of secondary hyperparathyroidism on the set point of the parathyroid hormone-calcium curve. *J Endocrinol.* 2005;184:241-7.

21. Ureña P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, Baudoin C, Cohen-Solal M, Cantor T, et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:2325-31.
22. Malberti F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Spotti D, Locatelli F. Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiologic study. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:1242-8.
23. Kestenbaum B, Seliger SL, Gillen DL, Wasse H, Young B, Sherrard DJ, et al. Parathyroidectomy rates among United States dialysis patients: 1990-1999. *Kidney Int*. 2004;65:282-8.
24. Chertow GM, Plone M, Dillon MA, Burke SK, Slatopolsky E. Hyperparathyroidism and dialysis vintage. *Clin Nephrol*. 2000;54:295-300.
25. Foley RN, Li S, Liu J, Chen SC, Collins AJ. The fall and rise of parathyroidectomy in U.S. hemodialysis patients, 1992 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:210-8; Epub 2004 Nov 24.
26. Arnold A, Brown MF, Ureña P, Gaz RD, Sarfati E, Drüeke TB. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest*. 1995;95:2047-53.
27. Slatopolsky E, Delmez JA. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*. 1994;23:229-36.
28. Eknoyan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(Suppl 3):1-201.
29. Goodman WG. Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2001;59:1187-201.
30. Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2004;44(Suppl 2):34-8.
31. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis*. 1998;31:607-17.
32. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2208-18.
33. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: The USRDS Waves 1, 3, and 4 Study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1788-93.
34. Nemeth EF, Steffey ME, Hammerland LG, Hung BC, Van Wagenen BC, DelMar EG, et al. Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:4040-5.
35. Goodman WG. Calcimimetics: a remedy for all problems of excess parathyroid hormone activity in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14:355-60.
36. Chen RA, Goodman WG. The role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;286:F1005-11.
37. Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, Blaisdell PW, Goodkin DA, Liu W, et al. The calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1017-24.
38. Collins MT, Skarulis MC, Bilezikian JP, Silverberg SJ, Spiegel AM, Marx SJ. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1080-3.
39. Goodman WG. Calcimimetic agents and secondary hyperparathyroidism: rationale for use and results from clinical trials. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:1206-10.
40. Harris RZ, Padhi D, Marbury TC, Noveck RJ, Salfi M, Sullivan JT. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of cinacalcet hydrochloride in hemodialysis patients at doses up to 200 mg once daily. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:1070-6.
41. Silverberg SJ, Bone HG 3rd, Marriott TB, Locker FG, Thys-Jacobs S, Dziem G, et al. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 1997;337:1506-10.
42. Antonsen JE, Sherrard DJ, Andress DL. A calcimimetic agent acutely suppresses parathyroid hormone levels in patients with chronic renal failure. Rapid communication. *Kidney Int*. 1998;53:223-7.
43. Moe SM, Cunningham J, Bommer J, Adler S, Rosansky SJ, Urena-Torres P, et al. Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:2186-93; Epub 2005 Jul 19.
44. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*. 2004;350:1516-25.
45. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, Borah MF, Clark RV, Shapiro WB, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: A randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:800-7; Epub 2005 Feb 2.
46. Martin KJ, Jüppner H, Sherrard DJ, Goodman WG, Kaplan MR, Nassar G, et al. First- and second-generation PTH assays during treatment of hyperparathyroidism with cinacalcet HCl. *Kidney Int*. 2005;68:1236-43.
47. Kifor O, Moore FD Jr., Wang P, Goldstein M, Vassilev P, Kifor I et al. Reduced immunostaining for the extracellular Ca⁺²-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1598-1606.
48. Brown AJ, Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate. *Kidney Int*. 1999;55:1284-92.
49. Martin-Salvago M, Villar-Rodriguez JL, Palma-Alvarez A, Beato-Moreno A, Galera-Davidson H. Decreased expression of calcium receptor in parathyroid tissue in patients with hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure. *Endocr Pathol*. 2003;14:61-70.
50. Goodman WG. Calcium and phosphorus metabolism in patients who have chronic kidney disease. *Med Clin North Am*. 2005;89:631-47.
51. Parfitt AM. Misconceptions (3): calcium leaves bone only by resorption and enters only by formation. *Bone*. 2003;33:259-63.
52. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA, et al. Achieving NKF-K/DOQI™ bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int*. 2005;67:760-71.

-
53. Chertow GM, Blumenthal S, Turner S, Roppolo M, Stern L, Chi EM, et al. Cinacalcet hydrochloride (Sensipar) in hemodialysis patients on active vitamin D derivatives with controlled PTH and elevated calcium and phosphate. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:305-12; Epub 2006 Jan 25.
54. Block GA, Zeig S, Sugihara J, Chertow GM, Chi EM, Turner SA, et al. Combined therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* [Epub ahead of print]
55. Messa P, Macário F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, von Albertini B, et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3:36-45.