

Hemodiyaliz Hastalarında Sinakalsetin Serum Kalsiyum, Fosfor, ve Paratiroid Hormon Düzeylerine Etkisi

The effect of Cinacalcet on Serum Calcium, Phosphorus and Parathyroid Hormone in Hemodialysis Patients

Erkan Şengül¹, Selma Satılmışoğlu², Aysun Şengül³, Sevim Dindar⁴

¹Düzce Atatürk Devlet Hastanesi Nefroloji Bölümü, Düzce

²Özel Düzce Diyaliz Merkezi, Düzce

³Düzce Atatürk Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Bölümü, Düzce

⁴Kocaeli Derince Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü, Düzce

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı hemodiyaliz hastalarında sinakalset kullanımının serum kalsiyum, fosfor ve paratiroid hormon üzerindeki etkisini incelemektir.

Yöntem: Çalışma, 15 (9 E, 6 K) hemodiyaliz hastasında yapıldı. 3 ay süre ile sinakalset kullanan hastaların retrospektif olarak dosyaları incelendi. Biyokimya tetkikleri ve kan basıncı kayıtları kaydedildi. İstatistiksel analizler SPSS v 15 ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Serum kalsiyum, kalsiyum x fosfor ürünü ve paratiroid hormon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar saptandı (sırasıyla P=0.001, P=0.04 ve P=0.009). Fosfor düzeyi azalmakla birlikte farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Üç hastada bulantı, üç hastada ise bulantı ve kusma gözlemlendi. Ayrıca üç hastada kalsiyum seviyesi 8 mg/dl'nin altına düştü.

Sonuç: Sinakalset hemodiyaliz hastalarında serum kalsiyum, kalsiyum x fosfor ürünü ve paratiroid hormon düzeylerini anlamlı olarak azaltmaktadır. Tedavi sırasında bulantı, kusma ve hipokalsemi sık görülmektedir. Ancak, daha fazla hasta üzerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hiperparatiroidizm, sinakalset, hemodiyaliz.

Abstract

Background: The purpose of this study is to examine the effect of cinacalcet on serum calcium, phosphorus, and parathyroid hormone in hemodialysis patients.

Method: This study was performed in 15 hemodialysis patients. The medical records of patients taking cinacalcet for three months were examined. Biochemical tests and blood pressure were recorded. The statistical analysis was performed using SPSS v 15.0. P< 0.05 was considered statistically significant.

Results: There were statistically significant decreases in calcium, calcium x phosphorus product and parathyroid hormone levels (P=0.001, P=0.04 and P=0.009 respectively). Phosphorus level was reduced but not significantly. Nausea was observed in three patients, nausea and vomiting in three patients, as well as hypocalcaemia.

Conclusion: Cinacalcet significantly reduced serum calcium, calcium x phosphorus product, and parathyroid hormone levels in hemodialysis patients. Nausea, vomiting, and hypocalcaemia often develop during the therapy. However, further studies are needed in larger patients.

Keywords: Hyperparathyroidism, cinacalcet, hemodialysis.

Giriş

Kronik böbrek hastalığı (KBH) seyrinde gelişen mineral kemik bozukluklarında hipokalsemi, hiperfosfatemi, serum paratiroid hormon (PTH) düzeyinde yükselme ve paratiroid bez hiperplazisi gibi çeşitli biyokimyasal ve patolojik anomalilere sıklıkla rastlanmaktadır (1). Hemodiyaliz hastalarında, kalsiyum, fosfor ve PTH bozukluklarının morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (2). Bu hasta grubunda sekonder hiperparatiroidizm genellikle fosfor bağlayıcı ilaçlar ve D vitamini ile tedavi edilmektedir (3). Ancak, D vitamininin intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini artırması ve kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılarının kullanımı ile hastaların önemli bir kısmında hedeflenen kalsiyum, fosfor ve PTH seviyelerine ulaşılamamaktadır (4).

Kalsimimetik bir ilaç olan sinakalset, kalsiyum reseptörünün pozitif allosterik modulatörü olup, hücre dışı kalsiyuma reseptörün duyarlılığını artırarak etki etmektedir. Sonuçta, serum kalsiyum, fosfor, kalsiyum x fosfor (CaxP) ürününü artırmaksızın PTH salınımını azaltmaktadır (5,6). Sinakalset, 2004 yılından itibaren yurtdışında kullanılmaktadır. Ülkemizde 2010 yılı Ekim ayında kullanılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı, takip ettiğimiz hemodiyaliz hastalarında sinakalset kullanımının serum kalsiyum, fosfor, CaxP ürünü ve PTH seviyeleri üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.



Materyal ve Metod

Hastalar

Çalışmada son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeniyle en az 3 ay hemodiyalize giren ve 3 ay süre ile sinakalset kullanan 15 hastanın retrospektif olarak dosya incelemesi yapıldı. Hastaların rutin laboratuvar bulguları kaydedildi. Hastalar haftada üç gün, dört saat süre ile sentetik polinefron yapıda, hastanın vücut yüzey alanına göre efektif yüzey alanı 1.5-1.9 m² arasında değişen XENIUM XPH high-flux hemodiyalizör (150-190), standart heparinizasyon ve Fresenius 4008 S ve 4008 B marka hemodiyaliz cihazları ile hemodiyalize alınmışlardı. Hastaların tamamı arteriyovenöz fistül yolu ile 300 ml/dakika ve üzerinde kan akımı ile diyalize girmişti.

Hastaların tümü 1.2 gr/kg/gün protein, 4 gr NaCl, 2 gr potasyum, 600 mg fosfor, 1000 mg kalsiyum içeren diyet, peroral B-C kompleks vitamini, haftada 3 gr levokarniten kullanmıştı. Bunun yanında aylık laboratuvar ve klinik takiplerine göre; esansiyel aminoasit, oral fosfor bağlayıcıları, aktif D vitamini, antihipertansif tedavi ve intravenöz demir sükröz (2700 mg) ile tedavi edilmişti. Hastaların kan basıncı ölçümleri ERKA sphygmanometer aleti ile yapılmıştı. Hemodiyaliz seansına başlamadan önce ölçülen kan basıncı değerleri olarak Korotkoff'un 1.sesi sistolik kan basıncı ve Korotkoff'un 5. sesi diastolik kan basıncı şeklinde kaydedilmişti.

Sinakalset kullanım kriterleri 1.25 mmol/L kalsiyum içeren diyalizat kullanımına rağmen serum albumin düzeyine göre düzeltilmiş kalsiyum düzeyi >10.5 mg/dl ve PTH düzeyi>700 pgr/mmol veya serum fosfor ve kalsiyum x fosfor düzeyinden bağımsız olarak PTH düzeyinin 1000 pgr/ml'nin üzerinde olması şeklinde belirlenmişti. Daha önce sinakalset kullanımı, son üç ay içinde paratiroidektomi öyküsü, Kt/V<1.2 ve üre azalma oranının (URR)< %60, damar giriş yolu problemi, kontrol altında olmayan hipertansiyon, ciddi karaciğer ve kalp yetersizliği olması çalışmadan dışlanma kriterleri olarak kabul edildi. Sinakalset kullanımı için uygun kriterleri olan hastalara sinakalset (Mimpara[®]) 30 mg/gün dozunda başlanmıştı. İlaç uyumu olan ve yan etki gelişmeyen hastalarda PTH düzeylerine göre ilaç dozu 60-90 mg/gün olarak artırılmıştı.

Laboratuvar

Hastaların laboratuvar incelemeleri Düzce Atatürk Devlet Hastanesi Merkez Biyokimya laboratuvarında yapıldı. BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor ve albumin seviyeleri Abbott ARCHITECH-C8000 cihazında ölçüldü. BUN düzeyi üreaz yöntemi ile, kreatinin düzeyi kinetik alkalin pikrat metodu ile, kalsiyum seviyesi arsenazo III metodu ile, fosfor düzeyi fosfomolibdat yöntemi ile ve albumin düzeyi bromcresol mor yöntemi ile değerlendirildi. PTH düzeyi ise Roche-Cobas E 601 cihazında immunoradiometrik (IRMA) yöntemle ölçüldü. Düzeltilmiş kalsiyum değeri: Kalsiyum + 0.8x(4-serum albumin) formülü ile bulundu. Üre azalma oranı (URR)=100x[1-(BUN diyaliz çıkış/BUN diyaliz giriş)] ile saptandı. Kt/V=[0.024xURR]-0.276 eşitliğine göre hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Tüm veriler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterildi. İstatistiksel analizler bilgisayar ortamında SPSS 15.0 Windows versiyonu kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması nedeniyle incelenen değişkenlerin tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasındaki farklılıkları Wilcoxon testi ile değerlendirildi. D vitamini alan ve almayan hastaların verilerinin istatistiksel incelemeleri Mann-Whitney testi ile gerçekleştirildi. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 15 (9 E, 6 K) hastanın ortalama yaşı 48.60±13.96 yıl idi. SDBY etyolojisinin 10 hastada hipertansiyon, 3 hastada diabetes mellitus ve 2 hastada kronik glomerulonefrit olduğu saptandı. Ortalama diyaliz süresi 80.40±40.93 ay olarak bulundu. Fosfor bağlayıcı ilaç olarak 8 hastanın (%53) kalsiyum asetat, 7 hastanın (%47) kalsiyum asetat ve sevelamer hidroklorür kullandığı tespit edildi. 2 hastada kalsitriol (2-4 mcgr/hafta), 2 hastada parikalsitol (15-30 mcgr/hafta) ve 4 hastada alfakalsidiol (2-3 mcgr/hafta) olmak üzere 8 hastada 3 ay süreli aktif D vitamini veya D vitamini analogu kullanılmış iken; 7 hasta D vitamini tedavisi almamıştı. Dosya kayıtlarından sinakalset kullanan üç hastada bulantı, üç hastada ise bulantı ve kusma şeklinde ilaç yan etkisi geliştiği gözlemlendi. Bu hastalarda kullanılan sinakalset dozunun 60 veya 90



mg olduğu, kusma yakınması olan bir hastada kalsiyum değerinin 8 mg/dl'nin altında olduğu saptandı. 30 mg kullanan hastalarda herhangi bir yakınma gelişmediği tespit edildi. Gastrointestinal (GIS) yakınmalarının kısa süreli olduğu ve ilaç dozunun azaltılması ile düzeldiği ve tedavinin kesilmesini gerektirmediği saptandı. Üç hastada kalsiyum seviyesinin 8 mg/dl'nin altına düştüğü ve ilacın kesildiği tespit edildi. Bu hastalardan ikisinde ilaç dozunun 60 mg/gün, birinde 30 mg/gün olduğu ve iki hastanın D vitamini almakta olduğu gözlemlendi. Ancak, D vitamini kullanılan hastalarda sinakalset dozunun 60 mg/gün olduğu; D vitamini dozunun düşük (2 mcgr/hafta) olduğu ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmasa da D vitamini alan grupta kalsiyum düzeyinin daha düşük olduğu saptandı.

Verilerin analizinde, tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum kreatinin, düzeltilmiş kalsiyum, Ca x P ürünü ve PTH düzeylerinde istatistiksel olarak

anlamlı azalmalar saptandı. Fosfor düzeyi azalmakla birlikte farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 1). D vitamini kullanımına göre yapılan alt grup analizlerinde D vitamini kullanan hastalarda PTH seviyesindeki azalmanın daha fazla olduğu saptandı (Sırasıyla ortanca değerleri 363.50 ve 190 pgr/ml). Ancak, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0.64). Düzeltilmiş kalsiyum değerlerinin D vitamini almayan hastalarda daha fazla azalmakla birlikte (sırasıyla 1.49±0.53 ve 1.04±1.04, ortanca değeri: 1.08 mg/dl) aradaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (P=0.42). CaxP ürününün D vitamini almayan hastalarda daha fazla azaldığı (10.75±11.19, ortanca değeri 7.23 ve 9.92±21.88, ortanca değeri 7.46 mg/dl) saptandı. Ancak aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P=0,72). D vitamini alan ve almayan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 1. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar bulguları ve kan basıncı değerleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P*
BUN (mg/dl)	78.84±17.74	71.27±20.31	0.09
Kreatinin (mg/dl)	9.94±1.85	8.44±1.10	0.002*
Kt/V	1.68±0.33	1.55±0.26	0.06
URR (%)	72.73±8.04	69.73±6.60	0.11
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dl)	9.66±0.87	8.41±0.66	0.001*
Fosfor (mg/dl)	5.95±1.44	5.66±1.58	0.46
Kalsiyum x fosfor (mg ² /dl ²)	58.03±16.78	47.72±15.22	0.041*
Paratiroid hormon (pg/ml)	1715.9±723.4	1237.4±724.8	0.009*
Albümin (gr/dl)	3.54±0.60	3.81±0.22	0.21
Sistolik kan basıncı (mmHg)	125.33±17.26	122.00±18.20	0.52
Diastolik kan basıncı (mmHg)	74.66±9.90	75.33±10.60	0.90

* P<0.05

Tartışma

Çalışmamız, hemodiyaliz hastalarında sinakalset kullanımı ile serum PTH, kalsiyum düzeyi ve CaxP ürünü değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar sağlandığını göstermektedir. SDBY olan hastalarda, hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve sekonder hiperparatiroidizm gibi mineral metabolizma bozukluklarına sıklıkla rastlanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda, bu hasta grubunda mineral metabolizması anomalileri ile kardiyovasküler hastalıklar, kardiyak ve tüm nedenli mortalite arasında güçlü bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (2,7,8).

Vasküler kalsifikasyon SDBY hastalarında sık görülen bir komplikasyon olarak saptanmaktadır (9). Üremik vasküler kalsifikasyonun, kemiklerdeki kemik yapımına benzer bir şekilde, hücre aracılı bir süreç olduğu belirtilmektedir. Bu süreçte, damar düz kas hücreleri osteoblast benzeri hürelere dönüşmektedir. Yüksek PTH düzeyi dahil olmak üzere farklı uyarıların damar düz kas hücrelerinin osteoblastik dönüşümünü uyardıkları bildirilmektedir. Ayrıca, fosfor ve CaxP ürününün de vasküler kalsifikasyon için önemli uyarılar olduğu saptanmıştır (10-12).

Tablo 2. D vitamini alan ve almayan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

	D vitamini almayan hastalar	D vitamini alan hastalar
Yaş (yıl)	55.00±13.11	43.00±12.87
Süre (ay)	75.42±35.13	84.75±47.40
BUN (mg/dl)	75.88±19.15	78.72±17.02
Kreatinin (mg/dl)	9.18±1.92	10.60±1.61
Kt/V	1.61±0.32	1.75±0.35
URR (%)	71.57±8.81	73.75±7.27
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dl)	10.08±0.62	9.31±0.93
Fosfor (mg/dl)	6.41±1.68	5.54±1.14
Kalsiyum x fosfor (mg ² /dl ²)	64.80±18.55	52.11±13.51
Paratiroid hormon (pg/ml)	1389.85±271.30	2001.25±885.55
Albumin (gr/dl)	3.50±0.71	3.57±0.52
Sistolik kan basıncı (mmHg)	132.85±18.89	118.75±13.56
Diastolik kan basıncı (mmHg)	77.14±11.12	72.50±8.86

Kidney Foundation–Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) tarafından 2003 yılında yayınlanan KBH’da kemik metabolizması ve hastalıkları ile ilgili klavuzda SDBY hastalarında hedef düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, kalsiyum fosfor ürünü ve PTH değerleri sırası ile 8.4-9.5 mg/dl, 3.5-5.5 mg/dl, < 55 mg²/dl² ve 150-300 pgr/ml olarak önerilmiştir (13).

Ancak, bu hastalarda genellikle K/DOQI tarafından belirlenen hedeflere ulaşamamaktadır (8). Diyetle fosfor kısıtlanması ve diyaliz uygulanması hiperfosfatemi kontrolünde genellikle yetersiz olup çoğu hastanın fosfor bağlayıcı ilaçlara ihtiyacı olmaktadır. Alüminyum içeren fosfor bağlayıcıları anemi, miyopati, demans ve düşük döngülü kemik hastalığı nedeniyle artık kullanılmamaktadır. Hemodiyaliz hastalarında kalsiyum içeren fosfor bağlayıcıların arteriyel kalsifikasyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Hiperfosfatemi ve hiperkalsemi gelişimi kalsitriol kullanımını sınırlandırmaktadır. D vitamini analoglarının kullanımında da hiperkalsemi ve Ca x P üründe artış gelişebilmektedir (4,14,15).

Kalsimimetik ilaçlar, sekonder hiperparatiroidizm tedavisinde alternatif bir yaklaşım olmuştur. Paratiroid bezinde PTH salınımını düzenleyen kalsiyum duyarlı reseptörleri direkt uyararak etki etmektedir (16). Sinakalset ile yapılan çalışmalarda, kötü kontrollü diyaliz hastalarında PTH düzeyini anlamlı olarak azaltması yanında serum kalsiyum, fosfor ve Ca x P ürünü seviyesini de düşürdüğü saptanmıştır (17).

Bizim çalışmamızdaki sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızdaki hastaların tedavi öncesi verileri incelendiğinde düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, Ca x P ürünü ve PTH düzeylerinin K/DOQI hedeflerinin üzerinde olduğu görülmektedir. Tedavi sonrası sonuçlar kalsiyum ve Ca x P ürünü değerlerinin hedef sınırlar içinde olduğunu göstermektedir. Fosfor düzeyleri azalmakla birlikte hedef düzeylere gerilememiştir. PTH seviyesinde de anlamlı azalmalar sağlanmakla birlikte K/DOQI tarafından önerilen düzeye ulaşmamıştır. Sinakalset ile birlikte D vitamini kullanımı ile PTH düzeyinin daha fazla baskılandığı ve PTH ve Ca x P ürünü hedef değerlerine daha fazla hastada ulaşabildiği belirtilmektedir (18). Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da D vitamini alan hastalarda PTH düzeyinin daha azaldığı saptanmıştır. Bu sonuç, D vitamininin PTH sekresyonu üzerindeki etkisi ile ilişkilidir. Kalsiyum, fosfor ve Ca x P ürünü düzeyleri uygun olan hastalarda sinakalset ile birlikte D vitamini kullanımı ile hedef değerlere ulaşmak daha mümkün olabilir.

Sinakalset ile tedavi edilen hastalarda, bulantı, kusma, diare, baş ağrısı, asteni ve hipokalsemi gibi çeşitli yan etkiler gelişmektedir. Bir çalışmada sinakalset kullanılan hastaların %30’unda bulantı, %23’de kusma ve %24’de ishal olmak üzere GIS yakınmaları gelişmiştir. Hastaların yakınmaları genellikle hafif orta düzeyde ve kısa süre devam etmiş; sadece, hastaların %9’unda tedavinin kesilmesi gerekmiştir. Hastaların %5’inde 7.5 mg/dl’nin altında geçici hipokalsemi gelişmiş ve

tedavi planındaki değişiklikler ile düzelmiştir (17). Bir başka çalışmada da, plasebo grubuna göre GIS yakınmaları anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (bulantı %32, kusma %30). GIS yakınmaları hafif orta düzeyde ve kısa süreli gelişmiştir. Serum kalsiyumu %5 hastada 7.5 mg/dl'nin altına inmiştir. Hastaların %5'inden daha azında tedavinin kesilmesi gerekmiştir (6). Bizim hastalarımızın %40'unda bulantı, %20'sinde kusma ve %20'sinde hipokalsemi gözlenmiştir. İlaç dozunun azaltılması ile GIS yakınmaları düzelmiştir. Hipokalsemi gelişen hastalarda D vitamininin düşük dozlarda kullanılması; sinakalset dozunun daha yüksek olması ve D vitamini alan hastalarda kalsiyum düzeyinin daha düşük olmasının hipokalsemi gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmanın sonuçlarında tedavi sonrası kreatinin düzeyindeki azalma ile ilgili olarak literatürde bir bilgi elde edilememiş ve bu sonuç yorumlanamamıştır.

Çalışmamızın retrospektif planı, hasta sayısının az olması ve kontrol grubunun olmaması gibi sınırlayıcı özellikleri mevcuttur.

KAYNAKLAR

1. Moe SM, Drüeke T, Lameire N, Eknoyan G. Chronic kidney disease-mineral-bone disorder: a new paradigm. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14: 3-12.
2. 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: 2208-2218.
3. Manley HJ, Garvin CG, Drayer DK, Reid GM, Bender WL, Neufeld TK, Hebbar S, Muther RS. Medication prescribing patterns in ambulatory haemodialysis patients: comparisons of USRDS to a large not-for-profit dialysis provider. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1842-1848.
4. Komaba H, Tanaka M, Fukagawa M. Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Inter Med* 2008; 47: 989-994.
5. Nagano N. Pharmacological and clinical properties of calcimimetics: calcium receptor activators that afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism. *Pharmacol Ther* 2006; 109: 339-365.
6. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, Hercz G, Cunningham J, Abu-Alfa AK, Messa P, Coyne DW, Locatelli F, Cohen RM, Evenepoel P, Moe SM, Fournier A, Braun J, McCary LC, Zani VJ, Olson KA, Drüeke TB, Goodman WG. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1516-1525.
7. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), CaxPO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 2131-2138.
8. Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT. The K/DOQI guideline for bone metabolism and disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 925-932.
9. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul MC. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1943-1951.
10. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 394-401.
11. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, Lui SF, Sanderson JE. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 159-168.
12. Moe SM, O'Neill KD, Duan D, Ahmed S, Chen NX, Leapman SB, Fineberg N, Kopecky K. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 2002; 61: 638-647.
13. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003 (suppl 3); 42: S1-S202.
14. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB. Coronary-artery calcification in young



- adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-1483.
15. Goodman WG. Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2001; 59: 1187-1201.
 16. Messa P, Macario F, Yaqoob M, et al. Assessing a New Cinacalcet (Sensipar/Mimpara) Treatment Algorithm for Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 36-45.
 17. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, Borah MF, Clark RV, Shapiro WB, Roger SD, Husserl FE, Klassen PS, Guo MD, Albizem MB, Coburn JW. 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: 800-807.
 18. Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, Vicks SL, Roppolo M, Rappaport K, Ling X, Goodman WG, Turner S, Charytan C. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1718-1725.

