

Prevenção e Tratamento do Hiperparatireidismo Secundário na DRC

Prevention and Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in CKD

Cristina Kahrol e Vanda Jorgetti

1 – AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE PTHi NA DRC

1.1 O PTHi deverá ser dosado em todos os pacientes com doença renal crônica (DRC), cuja taxa de filtração glomerular for inferior a 60ml/min/1,73m². A tabela 1 descreve as frequências e os valores recomendados para cada estágio da DRC (Evidência).

Tabela 1. Valores recomendados e frequência de avaliação dos níveis de PTHi nos diferentes estágios da DRC.

Estágio da DRC	TFG (mL/min)	Níveis de PTHi (pg/mL)	Frequência de dosagem
3	30 - 59	35 – 70	Semestral
4	15 - 29	70 – 110	Trimestral
5	< 15 ou diálise	150 – 300	Trimestral

TFG = taxa de filtração glomerular

1.2 A amostra de sangue deverá ser obtida, preferencialmente em jejum, nos pacientes com DRC pré-diálise ou naqueles em DP. Nos pacientes em HD, as amostras poderão ser obtidas no início da sessão de diálise (Opinião).

1.3 Nos pacientes que estão sob pulsoterapia com calcitriol, a avaliação dos níveis de PTHi deverá ser mensal (Opinião).

2 – PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO NA DRC

Pacientes com DRC estágios 3 e 4

2.1 Nos pacientes com DRC estágios 3 e 4, ao se detectarem níveis séricos de PTHi acima dos recomendados, devem-se avaliar os níveis séricos de 25OHD (Evidência).

2.2 Se os níveis de 25OHD forem inferiores a 30ng/mL, inicia-se a suplementação com ergocalciferol ou colecalciferol (Tabela 1) (Evidência).

2.2.1 Durante a suplementação com vitamina D, os níveis séricos de cálcio (Ca) e fósforo (P) devem ser analisados a cada dois meses (Opinião).

2.2.2 Se os níveis séricos de Ca forem superiores aos limites de referência do método, suspender a suplementação (Evidência).

2.2.3 Se o P sérico for superior a 4,0mg/dL, inicia-se ou ajusta-se a dose de quelantes de P. Se, após essa conduta, a fosfatemia persistir elevada, suspender a suplementação (Evidência).

2.3 Se os níveis séricos de PTHi estiverem acima dos limites de referência e os da 25OHD superiores a 30ng/mL, recomenda-se o tratamento com calcitriol na dose de 0,25-0,5µg/dia. Entretanto, se o Ca e P séricos permanecerem abaixo de 9,5mg/dL e 4,0mg/dL, respectivamente, a função renal deve ser monitorada (Evidência).

Pacientes com DRC estágio 5 ou diálise

2.4 Pacientes com DRC em HD ou DP, cujos níveis séricos de PTHi forem superiores a 300pg/mL, devem receber calcitriol para que os níveis de PTHi permaneçam dentro dos limites-alvo, ou seja, 150-300pg/mL. Entretanto, o Ca e o P séricos devem ser inferiores a 9,5mg/dL e 5,5mg/dL respectivamente (Evidência).

2.4.1 O calcitriol pode ser usado por via oral ou endovenosa nos pacientes em HD e oral nos pacientes em DP (Evidência).

2.4.2 O calcitriol usado de forma intermitente (pulsoterapia) é mais efetivo do que o diário para controlar os níveis de PTH (Evidência).

2.4.3 As doses de calcitriol recomendadas dependem dos níveis de PTHi (Tabela 2) (Opinião).

2.5 A dose de calcitriol deve ser ajustada de acordo com os níveis séricos de Ca, P e PTHi, definidas a seguir:

2.5.1 Dosar os níveis de Ca sérico mensalmente:

2.5.1.1 Se o Ca total ou iônico estiverem acima dos limites de referência do método, suspender o calcitriol e evitar quelantes de fósforo contendo Ca (Evidência).

2.5.1.2 Se o Ca continuar elevado, reduzir a concentração de Ca no dialisato de 3,5 para 2,5mEq/L em duas ou três sessões de HD/ semana. Para os pacientes em DP, essa recomendação pode ser aplicada para algumas ou todas as bolsas de diálise (vide Diretriz de Hipercalcemia) (Opinião).

Tabela 2. Suplementação com ergocalciferol ou colecalciferol baseada nos níveis séricos de 25OHD.

Nível de 25OHD (ng/mL)	Dose de ergocalciferol ou colecalciferol	Tempo de suplementação e frequência de dosagem
< 5	50.000UI/sem/12 sem. Após, 50.000UI/mês	6 meses e repetir dosagem de 25OHD
5 – 15	50.000UI/sem/4 sem. Após, 50.000UI/mês	6 meses e repetir dosagem de 25OHD
16 – 30	50.000UI/mês	6 meses e repetir dosagem de 25OHD

Tabela 3. Dose inicial de calcitriol recomendada de acordo com os níveis séricos de PTHi, Ca, P e produto CaxP

PTHi (pg/mL)	Ca total (mg/dL)	P (mg/dL)	CaxP (mg ² /dL ²)	Calcitriol oral (µg)	Calcitriol endovenoso (µg)
300-600	<9,5	<5,0	<55	0,5-1,5	0,5-1,5
600-1.000	<9,5	<5,0	<55	1,0-4,0	1,0-3,0
>1.000	<10	<5,0	<55	3,0-7,0	3,0-5,0

2.5.1.3 Quando o Ca sérico retornar para os limites de referência, deve-se reiniciar o calcitriol com 50% da dose inicial (Opinião).

2.5.1.4 Se os níveis de Ca estiverem entre 9,5 e 10,2mg/dL, deve-se evitar quelante de P contendo Ca (Opinião).

2.5.2 Dosar os níveis de P sérico mensalmente:

2.5.2.1 Se os níveis de P sérico forem superiores a 5,5mg/dL, deve-se suspender o calcitriol. Recomenda-se reavaliar a dieta e aumentar o quelante de P (Evidência).

2.5.2.2 Uma vez o P sérico controlado (< 5,5mg/dL), reiniciar o calcitriol na dose de 25-50% da anterior (Opinião).

2.5.2.3 Caso os níveis de P sérico permaneçam acima de 5,5mg/dL e os níveis de PTHi elevados, deve-se considerar a indicação de paratireoidectomia (PTX) (Vide indicações de PTX) (Opinião).

2.5.3 Dosar os níveis de PTHi séricos mensalmente por três meses e a cada dois meses:

2.5.3.1 Se a redução dos níveis de PTHi for inferior a 25% do valor anterior e continuar superior a 300pg/mL, aumentar a dose de calcitriol em 25%-50% (Opinião).

2.5.3.2 Se a redução dos níveis de PTHi for de 25%-50% do valor anterior e continuar superior a 300pg/mL, manter a mesma dose de calcitriol (Opinião).

2.5.3.3 Se a redução dos níveis de PTHi for superior a 50% do valor anterior, reduzir a dose do calcitriol em 25%-50% (Opinião).

2.5.3.4 Se os níveis de PTHi diminuírem para valores entre 150 a 300pg/mL, manter a mesma dose do calcitriol ou reduzi-la de acordo com as recomendações 2.5.3.1, 2.5.3.2 ou 2.5.3.3 (Opinião).

2.5.3.5 Se os níveis de PTHi forem inferiores a 150pg/mL, suspender a administração do calcitriol até a próxima avaliação do PTHi. Caso, nessa avaliação, a

concentração do PTHi esteja acima de 300pg/mL, o tratamento com calcitriol deve ser reiniciado (vide Tabela 3) (Opinião).

RACIONAL

Nos pacientes com DRC, os níveis séricos de PTH aumentam quando a TFG diminui abaixo de 60mL/min/1,73m². As alterações ósseas decorrentes do excesso de PTH podem estar presentes já no estágio 3 da DRC. Com a progressão da doença renal, estas alterações tornam-se mais evidentes. Dessa forma, a avaliação dos níveis séricos de PTH deve ser realizada a partir do estágio 3.

A OR é uma complicação multifatorial decorrente das alterações no metabolismo mineral que acomete o tecido ósseo de pacientes com DRC. A biópsia óssea com dupla marcação para tetraciclina é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico da OR. Baseado nos achados histológicos, a OR divide-se em doenças de alta e baixa remodelação óssea. As de alta remodelação são representadas pela osteíte fibrosa, manifestação óssea do HPS, e pela DM. As doenças de baixa remodelação compreendem a DOA e OM. A intoxicação por alumínio pode estar presente em ambas as formas de remodelação².

Apesar dos avanços no conhecimento da fisiopatologia, prevenção e tratamento da OR, até o presente momento, não dispomos de um exame substituto para a biópsia óssea. Métodos diagnósticos não invasivos, como imagens (Rx de ossos, densitometria, tomografia computadorizada, entre outros), não apresentam sensibilidade e especificidade para predizer o diagnóstico histológico. Quanto aos marcadores bioquímicos de formação e reabsorção óssea, o PTHi é considerado, até o presente momento, como a dosagem que melhor discrimina as doenças de alta e baixa remodelação.

Estudos recentes têm demonstrado que níveis de PTHi inferiores a 100 e superiores a 500pg/mL apresentam bons valores preditivos positivos para inferir a baixa e alta remodelação óssea respectivamente³⁻⁷. Entretanto, deve-se lembrar que pacientes com PTHi entre 100 e 500pg/mL podem apresentar superposição de diagnósticos, o que obriga a realização de biópsia óssea^{6,7}.

Vale ressaltar que muitos dos estudos usados para determinar os níveis recomendados de PTH foram realizados nas décadas de 80 e 90. Nessa época, a prevalência de intoxicação por alumínio era elevada, e esse fato pode ter interferido nos resultados. Além disto, poucos estudos foram realizados nos estágios 3 e 4 da DRC e assim os valores de PTH recomendados para esses estágios são baseados em opinião^{8,9}. Outras limitações observadas são a heterogeneidade nas modalidades de tratamento e nos grupos dos estudos avaliados. Desses resultados conclui-se que, até o presente momento, não existe um nível ótimo de PTH, determinado pontualmente, que represente exatamente o que ocorre na remodelação óssea.

As técnicas empregadas para a determinação do PTHi são a imunoradiometria (IRMA) e imunoquimiluminescência (ICMA). Essas técnicas superestimam os níveis de PTH biologicamente ativos, pois detectam fragmentos não ativos da molécula¹⁰. Novos ensaios para dosagem desse hormônio têm sido desenvolvidos, porém ainda não existem estudos que demonstrem a superioridade desses ensaios para avaliar a remodelação óssea¹¹⁻¹⁴.

É de fundamental importância que as amostras de sangue, destinadas à dosagem do PTHi, sejam imediatamente acondicionadas em gelo após a coleta, sejam rapidamente centrifugadas em centrífuga refrigerada, evitando, assim, que a molécula se degrade, o que levaria a alterações nos resultados. Importante também é ter conhecimento do método empregado para a dosagem do PTHi, bem como de seus valores de referência do laboratório. A variabilidade entre ensaios é comum e, em alguns casos, são necessárias correções para se obter o resultado que será comparado aos valores recomendados para os diferentes estágios da DRC¹⁵⁻¹⁷.

Vitamina D é o nome genérico que se dá ao ergocalciferol (vitamina D₂), ao colecalciferol (vitamina D₃) e ao metabólito calcidiol ou 25OHD. O termo vitamina D não deve ser confundido com calcitriol, que, na verdade, se trata de um hormônio, sintetizado principalmente nos rins, a partir da 25OHD.

Os níveis séricos de 25OHD representam o estoque corporal de vitamina D. Indivíduos com níveis séricos inferiores a 15ng/mL são classificados como apresentando deficiência de vitamina D, e aqueles cujos

níveis encontram-se entre 16 e 30ng/mL, como insuficiência. Estudos realizados nos Estados Unidos e Europa mostram prevalências de 20% a 90% de deficiência/insuficiência nas populações estudadas, independentemente da raça, faixa etária e sexo¹⁸⁻²³.

Pacientes com DRC também apresentam risco elevado de deficiência dessa vitamina^{24,25}. Alguns estudos mostram deficiência superior a 70% nos pacientes com DRC estágios 3 e 4²⁴⁻²⁶. Nos pacientes em HD e DP, essa prevalência é superior a 90%²⁷⁻²⁹ e, nos transplantados renais, superior a 70%³⁰. Tanto em indivíduos normais como nos pacientes com DRC, níveis reduzidos de 25OHD associam-se com aumento dos níveis de PTH. Na DRC, a deficiência dessa vitamina também está associada à progressão e severidade do HPS. Nos indivíduos normais, a deficiência de vitamina D está associada a menor densidade mineral óssea e a maior taxa de fraturas^{31,32}, o que também foi observado nos pacientes em diálise^{28,33}.

Esses dados revelam que tanto a deficiência como a insuficiência de vitamina D são danosas aos pacientes com DRC, agravando o HPS e causando prejuízo à saúde dos ossos. As principais causas de deficiência/insuficiência de vitamina D na DRC são a baixa exposição solar, baixa ingestão de alimentos ricos em vitamina D e a diminuição da síntese endógena de vitamina D na pele. Devemos lembrar que indivíduos idosos também sintetizam menos vitamina D e, portanto, têm a deficiência de vitamina D agravada quando na presença de DRC. Também indivíduos da raça negra apresentam maior risco de deficiência/insuficiência de 25OHD, pois a presença da melanina diminui a síntese cutânea da vitamina D^{34,35}.

A prevenção e o tratamento da insuficiência/deficiência de vitamina D nos pacientes com DRC estágios 3 e 4 têm sido preconizados visando reduzir a frequência e a severidade do HPS³⁶. Poucos são os estudos que avaliaram a efetividade da suplementação com vitamina D na DRC. A suplementação com ergocalciferol reduziu os níveis de PTH nos pacientes com DRC estágio 3³⁷⁻³⁹. Nos pacientes em HD ou DP, a reposição de ergocalciferol foi segura e efetiva para normalizar os níveis de 25OHD, o mesmo não ocorrendo com os níveis de PTH²⁷⁻²⁹. Até o momento, a efetividade da reposição de vitamina D neste grupo de pacientes não está estabelecida. Deve-se ressaltar que o calcitriol não deve ser usado para tratar insuficiência /deficiência de vitamina D.

No Brasil, não existem preparações comerciais de vitamina D (ergocalciferol ou colecalciferol) como único elemento da formulação. A vitamina D, em geral, está associada com vitamina A, cálcio ou presente em suplementos polivitamínicos. Recomenda-se, fortemente, que a

reposição com ergocalciferol ou colecalciferol se faça através de fórmula manipulada, na forma de gotas. A concentração mais comumente utilizada é de 1.000UI/gota. Vale ressaltar que essa vitamina deve ser armazenada em geladeira e protegida da luz.

Pacientes com DRC estágio 5, especialmente aqueles em diálise, podem apresentar níveis reduzidos de calcitriol⁴⁰. Esta é uma causa responsável pelo desenvolvimento e progressão do HPS, tanto por reduzir a absorção intestinal de Ca, levando à hipocalcemia, como por facilitar a síntese e secreção de PTH. Além disso, na DRC, a expressão dos receptores da vitamina D está diminuída nas glândulas da paratireóide, limitando a ação do calcitriol na inibição do gene do PTH⁴¹⁻⁴³.

Os principais efeitos adversos do tratamento com calcitriol são a maior absorção intestinal de Ca e P, podendo produzir hipercalcemia, hiperfosfatemia e aumentar o produto CaxP⁴⁴. Além disso, o calcitriol pode diminuir a remodelação óssea levando à DOA^{45,46}. Por tais motivos, os níveis séricos de PTHi, Ca e P devem ser monitorados durante o tratamento com calcitriol, e a dose, ajustada para manter seus níveis recomendados.

O calcitriol pode ser administrado tanto na forma diária ou intermitente (pulsoterapia), por via oral ou endovenosa, duas a três vezes por semana. A administração intermitente parece ser mais efetiva para controlar os níveis de PTHi do que a forma diária^{47,48}. No entanto, não há consenso na literatura sobre a melhor via de administração, dose ou frequência.

Não existe consenso na literatura quanto à melhor via para pulsoterapia com calcitriol, se oral ou endovenosa^{49,50}. O K/DOQI analisou quatro estudos clínicos controlados, nos quais a pulsoterapia endovenosa foi comparada à oral, e concluiu que a endovenosa foi mais efetiva na supressão dos níveis de PTH^{47,51-53}. No entanto, estes estudos apresentam diferenças metodológicas que limitam as conclusões. Slatopolsky e colaboradores compararam a pulsoterapia oral e endovenosa e demonstraram que a endovenosa foi mais efetiva⁵⁴. Outros estudos não observaram diferença entre as formas de administração⁵⁵⁻⁵⁹.

Nos pacientes em HD, recomenda-se o uso endovenoso quando a dose for superior a 1mg. Para pacientes em DP ou em tratamento conservador, recomenda-se o uso oral, preferencialmente à noite.

As doses iniciais de calcitriol devem ser ajustadas de acordo com os níveis de PTHi, conforme a Tabela 2^{60,61}. Diversos fatores estão associados à falta de resposta ao uso de calcitriol⁴². O principal é o desenvolvimento de hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia. Em geral, a PTX pode ser necessária para os pacientes refratários ao tratamento⁶²⁻⁶⁵.

REFERÊNCIAS

1. Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, Ritz E. Calcium metabolism in early chronic renal failure: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6:162-9.
2. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006;69:1945-53.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(suppl 3):1-201.
4. Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, Maloney NA, Segre GV, Pei Y. Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis*. 1995;26:836-44.
5. Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, Adams JE, Mawer EB, Freemont TJ, et al. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D₃, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 1993;44:1071-7.
6. Qi Q, Monier-Faugere MC, Geng Z, Malluche HH. Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis*. 1995;26:622-31.
7. Carvalho AB, Higa A, Jorgetti V, et al. High prevalence of low-turnover bone disease in pre-dialysis chronic kidney disease patients in the presence of normal to high levels of parathormone. In: Livro de resumos do WCN Satellite Symposium; 2007; Local de realização. Bone, stone and the kidney livro de resumo. [S.n.t.]
8. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, Neves KR, Canziani ME, Draibe SA, et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2008;73:771-7; Epub 2008 Jan 9.
9. Torres A, Lorenzo V, Hernandez D, Rodríguez JC, Concepción MT, Rodríguez AP, et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int*. 1995;47:1434-42.
10. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, Calabria S, Costantini S, Ferrannini M, et al. Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron*. 2002;91:103-11.
11. Juppner H, Potts JT Jr. Immunoassays for the detection of parathyroid hormone. *J Bone Miner Res*. 2002;17(Suppl 2): 81-6.
12. Lehmann G, Stein G, Hüller M, Schemer R, Ramakrishnan K, Goodman WG. Specific measurement of PTH (1-84) in various forms of renal osteodystrophy (ROD) as assessed by bone histomorphometry. *Kidney Int*. 2005;68:1206-14.
13. Goodman WG, Juppner H, Salusky IB, Sherrard DJ. Parathyroid hormone (PTH), PTH-derived peptides, and new PTH assays in renal osteodystrophy. *Kidney Int*. 2003;63:1-11.
14. Coen G, Bonucci E, Ballanti P, Balducci A, Calabria S, Nicolai GA, et al. PTH 1-84 and PTH '7-84' in the noninvasive diagnosis of renal bone disease. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:348-54.

15. Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H, Friedler RM, Gao P, Cantor TL, Malluche HH. Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int.* 2001;60:1460-8.
16. Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, Chevenne D, Coumaros G, Lawson-Body E, et al. Inter-method variability in PTH measurement: Implication for the care of CKD patients. *Kidney Int.* 2006;70:345-50.
17. Cavalier E, Delanaye P, Carlisi A, Krzesinski JM, Chapelle JP. Stability of intact parathyroid hormone in samples from hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;72:370-2; Epub 2007 Jun 6.
18. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:3215-24.
19. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med.* 1998;338:777-83.
20. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997;7:439-43.
21. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med.* 1992; 93:69-77.
22. Gordon CM, DePeter KC, Estherann G, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:531-7.
23. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LM, Vieira JG, Maeda SS, et al. Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly inpatients and living in the community of the city of São Paulo, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007; 51:437-42.
24. González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol.* 2004; 24:503-10; Epub 2004 Sep 22.
25. Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M, Matsumoto N, Emoto M, Kawagishi T, et al. Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;55:1019-27.
26. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:1026-33.
27. Saab G, Young DO, Gincheran Y, Giles K, Norwood K, Coyne DW. Prevalence of vitamin D deficiency and the safety and effectiveness of monthly ergocalciferol in hemodialysis patients. *Nephron Clin Practice* 2007;105:132-8.
28. Mucsi I, Almási C, Deák G, Marton A, Ambrus C, Berta K, et al. Serum 25(OH)-vitamin D levels and bone metabolism in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2005;64:288-94.
29. Shah N, Bernardini J, Piraino B. Prevalence and correction of 25(OH) vitamin D deficiency in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2005;25:362-6.
30. Taskapan H, Ersoy FF, Passadakis PS, Tam P, Memmos DE, Katopodis KP, et al. Severe vitamin D deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis. *Clin Nephrol.* 2006;66:247-55.
31. Boudville NC, Hodsman AB. Renal function and 25-hydroxyvitamin D concentrations predict parathyroid hormone levels in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2621-4.
32. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: A randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1052-8.
33. Khaw KT, Sneyd MJ, Compston J. Bone density, parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women. *Br Med J.* 1992; 305:273-7.
34. Grahame J, Elder1, Kenneth M. 25-Hydroxyvitamin D Deficiency and diabetes predict reduced BMD in patients with chronic kidney disease. *J Bone Miner Res.* 2006;21:1778-84.
35. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet.* 1989;2:1104-5.
36. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D3. *Lancet.* 1982;1:74-6.
37. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(suppl.3):1-201.
38. Zisman AL, Hristova M, Ho LT, Sprague SM. Impact of ergocalciferol treatment of vitamin D deficiency on serum parathyroid hormone concentrations in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2007;27:36-43; Epub 2007 Jan 11.
39. Al-Aly Z, Qazi RA, González EA, Zeringue A, Martin KJ. Changes in serum 25-hydroxyvitamin D and plasma intact PTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:59-68.
40. Deville J, Thorp ML, Tobin L, Gray E, Johnson ES, Smith DH. Effect of ergocalciferol supplementation on serum parathyroid hormone and serum 25-hydroxyvitamin D in chronic kidney disease. *Nephrology.* 2006;11:555-9.
41. Pitts TO, Piraino BH, Mitro R, Chen TC, Segre GV, Greenberg A, et al. Hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild, moderate, and severe renal failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:876-81.
42. Denda M, Finch J, Brown AJ, Nishii Y, Kubodera N, Slatopolsky E. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and 22-oxacalcitriol prevent the decrease in vitamin D receptor content in the parathyroid glands of uremic rats. *Kidney Int.* 1996;50:34-9.
43. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest.* 1993; 92:1436-43.
44. Baker LR, Muir JW, Sharman VL, Abrams SM, Greenwood RN, Cattell WR, et al. Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1986;26:185-191.
45. Gallieni M, Brancaccio D, Padovese P, Rolla D, Bedani P, Colantonio G, et al. Low-dose intravenous calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Italian Group for the Study of Intravenous Calcitriol. *Kidney Int.* 1992;42:1191-8.

-
46. Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR, Chon Y, Gales B, Segre GV, et al. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int.* 1994;46:1160-6.
 47. Malluche HH, Mawad H, Koszewski NJ. Update on vitamin D and its newer analogues: actions and rationale for treatment in chronic renal failure. *Kidney Int.* 2002;62:367-74.
 48. Liou HH, Chiang SS, Huang TP, Shieh SD, Akmal M. Comparative effect of oral or intravenous calcitriol on secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients. *Miner Electrolyte Metab.* 1994;20:97-102.
 49. Borazan A, Ustun H, Cefle A, Sekitmez N, Yilmaz A. Comparative efficacy of oral and intravenous calcitriol treatment in haemodialysis patients: Effects on serum biochemistry and cytokine levels. *J Int Med Res.* 2003; 31:489-96.
 50. Moe SM, Kraus MA, Gassensmith CM, Fineberg NS, Gannon FH, Peacock M. Safety and efficacy of pulse and daily calcitriol in patients on CAPD: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:1234-41.
 51. Herrmann P, Ritz E, Schmidt-Gayk H, Schäfer I, Geyer J, Nonnast-Daniel B, et al. Comparison of intermittent and continuous oral administration of calcitriol in dialysis patients: A randomized prospective trial. *Nephron.* 1994;67:48-53.
 52. Indridason OS, Quarles LD. Comparison of treatments for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000;57:282-92.
 53. Fischer ER, Harris DC. Comparison of intermittent oral and intravenous calcitriol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol.* 1993;40:216-20.
 54. Quarles LD, Yohay DA, Carroll BA, Spritzer CE, Minda SA, Bartholomay D, et al. Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int.* 1994;45:1710-21.
 55. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest.* 1984; 74:2136-43.
 56. Bacchini G, Fabrizi F, Pontoriero G, Marcelli D, Di Filippo S, Locatelli F. "Pulse oral" versus intravenous calcitriol therapy in chronic hemodialysis patients. A prospective and randomized study. *Nephron.* 1997;77:267-72.
 57. Levine BS, Song M. Pharmacokinetics and efficacy of pulse oral versus intravenous calcitriol in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:488-96.
 58. Mazess RB, Elangovan L. A review of intravenous versus oral vitamin D hormone therapy in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2003;59:319-25.
 59. Andress DL, Norris KC, Coburn JW, Slatopolsky EA, Sherrard DJ. Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1989;321:274-9.
 60. LLach F, Hervas J, Cerezo S. The importance of dosing intravenous calcitriol in dialysis patients with severe hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 1995;26:845-51.
 61. Rodriguez-Garcia M, Fernandez-Martin JL, Castañeda JR, et al. Advantages of adjusting the initial dose of intravenous calcitriol according to PTH levels. *Kidney Int Suppl.* 2003; (85):S79-82.
 62. Morosetti M, Jankovic L, Cetani F, Cordisco R, Fortunato L, Friggi A, et al. High doses of calcitriol in the treatment of severe secondary hyperparathyroidism. *J Nephrol.* 2004; 17:95-100.
 63. Malberti F, Corradi B, Cosci P, Calliada F, Marcelli D, Imbasciati E. Long-term effects of intravenous calcitriol therapy on the control of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 1996;28:704-12.
 64. Costa AFP, dos Reis LM, Ribeiro MC, Moyses RM, Jorgetti V. Effects of calcitriol on parathyroid function and on bone remodelling in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:743-9.
 65. Katoh N, Nakayama M, Shigematsu T, Yamamoto H, Sano K, Saito I, et al. Presence of sonographically detectable parathyroid glands can predict resistance to oral pulsed-dose calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:465-8.