

Vitamina D e Análogos para o controle do Hiperparatireodismo Secundário

Vitamin D and Analogues in the Control of Secondary Hyperparathyroidism

Itamar Thomé Vieira¹, Vanda Jorgetti² e Itamar de Oliveira Vieira³.

¹ *Residente em Nefrologia do Hospital das Clínicas da FMUSP-SP*

² *Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Médica Assistente do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.*

³ *Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Nefrologista da Clínica de Rins Vale do Itajaí e Associação Renal Vida (Blumenau-SC).*

RESUMO

A vitamina D participa (do) metabolismo mineral e sua deficiência está associada com doenças extra-ósseas. Estudos têm evidenciado hipovitaminose D na população geral e em renais crônicos. Na progressão da doença renal crônica (DRC), a redução dos níveis de calcitriol, hipocalcemia e hiperfosfatemia são fatores causais do hiperparatireodismo secundário (HPTS). Utilizamos o calcitriol para o manejo do HPTS e da hipovitaminose D *per se* também devem ser enfatizadas. Novos análogos da vitamina D, desenvolvidos para substituírem o calcitriol devido à hipercalcemia e hiperfosfatemia associadas ao seu uso, não se mostraram superiores no controle do HPTS. O estado de conhecimento atual sugere a realização de estudos randomizados, controlados e com amostragem maior para comparar efetividade e segurança entre estes análogos e o calcitriol. Assim, estes estudos poderiam sinalizar para um melhor controle mineral e da doença óssea e resultar em um impacto favorável na morbi-mortalidade na DRC.

Descritores: Metabolismo da Vitamina D. Deficiência de vitamina D. Doença renal crônica. Hiperparatireodismo secundário. Calcitriol. Análogos da vitamina D. Tratamento da hipovitaminose D.

ABSTRACT

Vitamin D has been reported as pivotal for mineral metabolism and bone health, and its deficiency has also been associated with non-skeletal diseases. Many studies have shown high prevalence of vitamin D deficiency in general population as well as in chronic kidney disease (CKD) patients. In CKD progression, low calcitriol levels, hypocalcemia and hyperphosphatemia have all been implicated in the genesis of the secondary hyperparathyroidism (SHPT). In addition to calcitriol supplementation for SHPT management, emphasis should be given to the diagnosis and treatment of vitamin deficiency itself. New vitamin D analogs were developed in an attempt to overcome the hypercalcemia and hyperphosphatemia that can follow calcitriol treatment but current knowledge does not allow any conclusion about superiority of new analogs. Large randomized controlled trials studies are needed to compare efficacy and safety of these analogs and calcitriol. These studies could promote a better understanding of mineral metabolism and bone disease control, and result in a favorable impact on morbidity and mortality of CKD patients.

Keywords: Vitamin D metabolism. Vitamin D deficiency. Chronic Kidney Disease. Secondary hyperparathyroidism. Calcitriol. Vitamin D Analogs. Vitamin D treatment.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a vitamina D e seus análogos têm ocupado grande espaço na literatura médica, uma vez que são usados na prevenção e tratamento de várias doenças. A deficiência de vitamina D na doença renal crônica (DRC), ocupa papel de destaque pois contribui para o desenvolvimento da doença óssea, especialmente do hiperparatireodismo secundário (HPTS)^{1,2}.

A descoberta da vitamina D ocorreu em 1913 por McCollum e Davis, e o calcitriol metabólito ativo da vitamina D foi isolado, por Kodicek e Norman, em 1971.

Lawson descobriu que o calcitriol formava-se nos rins, após a hidroxilação da 25-hidroxivitamina D₃ (25OHD ou calcidiol), tornando-se um hormônio esteróide ativo³.

Desde a década de 80, o calcitriol é usado no tratamento do HPTS de pacientes com DRC, pois reduz os níveis séricos do paratormônio (PTH)⁴. Os principais efeitos colaterais do uso do calcitriol são a hipercalcemia, a hiperfosfatemia e conseqüentemente o desenvolvimento de calcificações extra-ósseas. Através da pesquisa médica descobriram-se novos análogos dessa vitamina com menos efeitos colaterais⁵. Esta categoria de medicamentos ainda não se encontra disponível no mercado brasileiro.

Este artigo tem como objetivos descrever resumidamente o metabolismo e as ações fisiológicas da vitamina D, como também seu uso e de seus análogos, no tratamento do HPTS.

VITAMINA D

Metabolismo

O termo vitamina D engloba o ergocalciferol (vitamina D₂), o coilecalciferol (vitamina D₃) e o calcidiol. A principal fonte de vitamina D é a síntese cutânea onde a luz solar, particularmente a luz ultravioleta converte o 7-deidrocolesterol em coilecalciferol. A ingestão de certos alimentos como peixes ou de alimentos enriquecidos com ergocalciferol (leite, pães, cereais) contribuem, em pequena proporção, para os estoques dessa vitamina. Tanto o coilecalciferol como o ergocalciferol são transportados pela proteína ligadora de vitamina D (DBP) até o fígado, onde são hidroxilados no carbono 25, pela enzima 25-hidroxilase [CYP27A1], formando a 25OHD. É importante frisar que a síntese da 25OHD é pouco regulada e que os mamíferos em geral não a armazenam, em grandes quantidades no fígado. Sua meia vida biológica é de aproximadamente 12-19 dias, sendo posteriormente hidroxilada nos rins pela enzima 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilase [CYP27B1], quando então é convertida na sua forma ativa, o 1,25-dihidroxivitamina D ou calcitriol^{1,6}. A produção renal de calcitriol é estreitamente controlada pelos níveis plasmáticos de paratormônio, de cálcio e de fósforo⁷. Recentemente descobriu-se o fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF 23), que atua na regulação dos níveis de fósforo. Esse fator é secretado principalmente pelos osteoblastos e osteócitos e atua no metabolismo do calcitriol, pois pode suprimir sua síntese⁸.

Tanto o calcidiol como o calcitriol são transportados pela DBP, porém a afinidade dessa proteína transportadora, pelo calcidiol é maior, podendo deslocar o calcitriol do transportador⁹. O calcitriol, além de regular a homeostase do cálcio e do fósforo, age em diferentes vias intracelulares de diversos tecidos. Atualmente conhece-se mais de 30 tecidos distintos (intestinos, músculos, pâncreas, osteoblastos, etc.), que apresentam receptores, que são conhecidos como VDR, para esse metabólito⁷.

Como o calcidiol, é substrato para produção do calcitriol, acaba regulando, mesmo que indiretamente, as funções do calcitriol. Além disso, o calcidiol apresenta ações próprias^{6,7}. Alguns autores relataram uma correlação inversa entre os níveis séricos de calcidiol e do PTH

independente dos níveis de calcitriol^{1,7,10}. Ghazali e cols, estudando pacientes urêmicos com doença óssea mostraram que níveis reduzidos de calcidiol foi um fator determinante para a elevação do PTH e desenvolvimento de osteomalácia¹¹. O calcidiol, juntamente com o cálcio e o fósforo, atua diretamente na mineralização óssea, em maior proporção que o calcitriol¹². Tanto o calcitriol como o calcidiol são importantes na função muscular, mas somente este último afeta o metabolismo do fosfato e função muscular¹³.

Deficiência

Estudo realizado em nosso meio, por Unger e cols, em 431 voluntários saudáveis residentes em São Paulo (84 homens e 347 mulheres, 29% não brancos, com média de idade de 44,3 \pm 12,7 anos) encontraram níveis de calcidiol de 21,9 ng/mL (6-64,3 ng/mL), demonstrando deficiência em indivíduos jovens, saudáveis e residentes num país tropical¹⁴.

Nos pacientes com DRC, encontramos elevada prevalência de insuficiência ou deficiência de calcidiol. LeClair e cols, em um estudo coorte transversal com 201 pacientes, obtiveram concentrações normais de calcidiol (> 30ng/dL) em somente 29% dos pacientes com DRC moderada e em 17% dos pacientes em estágios mais avançados da doença renal¹⁵. Os resultados do estudo de González e cols são ainda mais contundentes pois encontraram níveis insuficientes de calcidiol, em 86% dos pacientes em tratamento conservador e 97% dos pacientes em hemodiálise².

ANÁLOGOS DA VITAMINA D

Os compostos derivados da vitamina D exercem seus efeitos nas células-alvo através de duas vias: genômica (interação com o VDR) e não-genômica (interação com receptor de superfície celular). Além disso, as enzimas responsáveis pela inativação da vitamina D (24-hidroxilase) e as proteínas de transporte da vitamina D (incluindo a DPB e lipoproteínas) são importantes para a atividade *in vivo* desta vitamina. As modificações estruturais realizadas nos análogos da vitamina D modificaram as interações com os seus receptores, produzindo um perfil biológico próprio desses medicamentos^{16,17}.

Um dos primeiros análogos da vitamina D que demonstrou uma ação seletiva nas células paratireoideanas, foi o maxacalcitol (22-oxa-1,25(OH)₂D₃; 22-oxacalcitriol). A alteração da estrutura química do calcitriol reduziu a atividade calcêmica, mantendo a habilidade em

suprimir o PTH. O aumento na seletividade de ação do maxacalcitol (em comparação com o calcitriol) pode ser atribuído a sua baixa afinidade a DBP e a sua farmacocinética. Estudos experimentais com o maxacalcitol revelaram que ele tem uma meia-vida circulante muito curta, pois é prontamente captado pelos tecidos alvo, logo após sua administração. Sua rápida eliminação permite uma estimulação apenas transitória da absorção intestinal de cálcio diminuindo os episódios de hipercalcemia. No entanto, o maxacalcitol suprime prolongadamente as células paratireoideanas, provavelmente pelo seu acúmulo persistente nas células. Os estudos clínicos demonstraram que o maxacalcitol causou aumentos dose-dependentes, nos níveis séricos de cálcio, de fósforo, do produto cálcio e fósforo e dos episódios de hipercalcemia. No geral, o maxacalcitol e o calcitriol parecem ser semelhantes em relação à efetividade e segurança. Até o presente momento o maxacalcitol é utilizado somente no Japão^{4,5,18-20}.

O paricalcitol(19-nor-1,25(OH)₂D₂; 19-norD₂) foi o primeiro, dos novos análogos da vitamina D, a ter seu uso aprovado em pacientes com HPTS nos Estados Unidos. Estudos em ratos normais mostraram que o paricalcitol era aproximadamente 10 vezes menos calcêmico e fosfatêmico que o calcitriol. Em ratos urêmicos, o paricalcitol foi três vezes menos potente em reduzir os níveis de PTH quando comparado ao calcitriol. Como produz menos hipercalcemia, amplia-se a utilização deste medicamento no HPTS^{21,22}.

Nos estudos clínicos, o paricalcitol foi seguro e efetivo em reduzir os níveis de PTH. Martin e cols demonstraram, em um estudo multicêntrico, placebo-controlado, que pacientes em hemodiálise, tratados com paricalcitol atingiam uma redução de 30% nos níveis de PTH, sem hipercalcemia e hiperfosfatemia. Dos 40 pacientes do grupo paricalcitol, 27 atingiram o objetivo primário contra três dos 38 pacientes do grupo placebo e somente oito episódios de hipercalcemia ocorreram. Os níveis séricos de fosfatase alcalina melhoraram somente no grupo paricalcitol²³.

Em um segundo estudo, placebo-controlado, com 78 pacientes também em hemodiálise, a média de redução nos níveis de PTH foi de 50%, enquanto a calcemia aumentou em média 0,3±0,15mg/dL. Neste estudo, os episódios de hipercalcemia ocorreram apenas nos pacientes com grande supressão nos níveis de PTH²⁴. Sprague e cols realizaram um estudo duplo-cego, com 263 pacientes em hemodiálise, randomizados para paricalcitol ou calcitriol em doses crescentes. Os pacientes do grupo paricalcitol atingiram o nível de PTH alvo mais rapidamente (redução de 50% em relação ao inicial) e obtiveram níveis mais baixos do paratormônio

no final do estudo, quando comparados ao grupo que recebeu calcitriol. O tratamento com paricalcitol resultou em menor número de episódios de hipercalcemia e menor produto cálcio x fósforo²⁵. No entanto, os estudos de equivalência de dose sugerem que o paricalcitol é 3 a 4 vezes menos potente que o calcitriol em reduzir os níveis de PTH em humanos. Sugere-se que a dose do paricalcitol seja ajustada para manter os níveis de PTHi entre 200 e 300 pg/mL²⁶.

A análise de 29021 pacientes em hemodiálise em uso de paricalcitol e 38378 em uso de calcitriol (38.378 pacientes), por um período de 36 meses, mostrou mortalidade anual significativamente menor no grupo paricalcitol em comparação com o grupo calcitriol (18 x 22,3 % respectivamente). Além disso, a troca de pacientes entre os grupos, demonstrou uma melhor sobrevida no grupo paricalcitol²⁷. Dobrez e cols demonstraram que o número de hospitalizações e dias de internação por ano, foi menor nos pacientes tratados com paricalcitol em relação ao do calcitriol²⁸.

O doxercalciferol (1α(OH)D₂) é outro análogo da vitamina D, que por ser uma pró-droga, necessita ser ativado *in vivo*. Este medicamento tem semelhança com o alfacalcidol, porém com menor toxicidade, quando administrado cronicamente⁵. O primeiro estudo com o doxercalciferol, em pacientes em hemodiálise, com HPTS de moderado a severo, demonstrou eficiência na redução dos níveis de paratormônio em 21 de 24 pacientes²⁹. Outros estudos comprovaram a eficácia em reduzir o PTH por via oral tanto usada diariamente como três vezes por semana, mantendo a ocorrência de hipercalcemia e hiperfosfatemia³⁰. O doxercalciferol está disponível também na apresentação endovenosa, sendo tão efetiva quanto à apresentação oral, e parece induzir menos hipercalcemia e hiperfosfatemia³¹. Existem poucos estudos que comparam o doxercalciferol com calcitriol ou outros análogos da vitamina D no controle do hiperparatireoidismo secundário. Slatopolsky e cols demonstraram que o doxercalciferol foi mais calcêmico e fosfatêmico que o paricalcitol em ratos normais e urêmicos³².

O análogo da vitamina D mais novo disponível para o tratamento do HPTS no Japão é o falecalcitriol (1,25(OH)₂-26,27-F₆-D₃). Este composto tem uma atividade *in vivo* mais potente que o calcitriol devido a sua metabolização mais lenta. Estudos com células de paratireóide em cultura indicaram que o falecalcitriol foi mais potente que o calcitriol em suprimir a secreção de PTH, provavelmente como resultado da sua conversão a um metabólito hidroxilado mais estável(23-OH-falecalcitriol) que mantém alta atividade³³. Este metabólito também se acumula nas células paratireoideanas de ratos. Em estudos clínicos, o falecalcitriol oral foi efetivo em

reduzir os níveis de PTH nos pacientes com HPTS. Akiba e cols relataram que este composto foi mais efetivo que o alfacalcidol oral em um pequeno grupo de paciente com HPTS moderado a severo, com aumentos semelhantes e não significantes da calcemia.^{5,34}

Todos estes análogos de uso clínico (Tabela 1), se mostraram seguros e evidenciaram eficácia significativa no controle do HPTS, porém mantiveram a tendência de produzir hipercalcemia e hiperfosfatemia em número significativo de pacientes³⁵. Nestes estudos, o quelante de fósforo predominantemente utilizado foi à base de cálcio.

CALCIDIOL, CALCITRIOL E ANÁLOGOS DA VITAMINA D NO TRATAMENTO DO HPTS

Os níveis séricos de calcidiol devem ser preventivamente monitorizados já nos estágios 3 e 4 da DRC, pois a hipovitaminose D pode contribuir para o desenvolvimento de HPTS^{1,7,10}. Se os níveis séricos forem inferiores a 30 ng/mL, recomenda-se suplementar com colecalciferol 1000 UI/dia ou ergocalciferol (50.000 UI a cada 2 semanas). Podem-se utilizar também análogos de vitamina D, quando se alcança a adequação dos níveis da vitamina D, conforme o K/DOQI. No tratamento propriamente dito da deficiência de calcidiol, recomenda-se a utilização de 50.000 UI de ergocalciferol, semanalmente, por 8 semanas e repetindo-se por igual período, se não atingir o nível alvo recomendado^{1,36,37}.

No estágio 5 da DRC, recomenda-se esquema semelhante ao descrito anteriormente se houver hipovitaminose D. Quando os níveis de calcidiol encontram-se dentro da normalidade, e o PTH permanece elevado, deve-se utilizar calcitriol ou outros análogos de vitamina D, segundo o K/DOQI^{1,35,36}. Em nossa prática, a dose de calcitriol varia de 0,25 – 1,0 µg, diariamente, por via oral. Quando estamos diante de casos de HPTS mais severos, utilizamos doses mais elevada de calcitriol, ou seja, de 1,0 a 3,0 µg, nos dias de diálise, via oral ou endovenosa, visando promover o que se conhece como paratireoidectomia química^{1,36,37}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante frisar que em qualquer estágio de progressão da DRC, devem-se avaliar os níveis de calcidiol, sendo considerados adequados concentrações entre 30 a 60 ng/mL. A insuficiência (<15ng/ml) ou deficiência (15-30ng/ml) de calcidiol deve ser tratada com vitamina D₂ ou D₃.

Recentemente, Autier e Gandini publicaram uma meta-análise sobre estudos randomizados controlados e relataram que a suplementação de vitamina D diminui as taxas de mortalidade na população geral³⁸. Por outro lado, Palmer e cols em outra meta-análise, avaliaram o emprego de compostos de vitamina D na DRC em estudos randomizados e controlados. Concluíram que estes compostos não reduziram o risco de morte, dor óssea, calcificação vascular ou a necessidade de paratireoidectomia nestes pacientes, inclusive o calcitriol esteve associado com o aumento do risco de hipercalcemia e hiperfosfatemia. As reduções dos níveis de paratormônio não se mostraram consistentes. Os análogos da vitamina D causaram hipercalcemia, mas não hiperfosfatemia. Estas drogas reduziram os níveis de PTH, principalmente quando utilizadas por via endovenosa e em altas doses.

Os benefícios do emprego destes medicamentos na DRC ainda são incertos, sugerindo que se realizem estudos observacionais maiores para analisar a associação entre distúrbio mineral e doença óssea e o aumento do risco de mortalidade cardiovascular³⁹. Apesar do K/DOQI ser favorável ao emprego dos novos análogos da vitamina D em relação ao calcitriol, este estudo recém citado, não evidencia esta superioridade. Finalizando, novos estudos entre calcitriol e análogos da vitamina D, fazem-se necessários para melhor comparar estes medicamentos, sozinhos ou associados à outras terapêuticas atualmente existentes no tratamento do HPTS, para assim concluir pela superioridade de algum deles. Desse modo, os resultados poderiam contribuir para melhor compreensão do papel dessa drogas no tratamento das manifestações bioquímicas e esqueléticas do HPTS, como também mostrar a repercussão destes tratamentos na morbidade e mortalidade de pacientes com DRC.

Tabela 1. Análogos da vitamina D

	Maxacalcitol	Paricalcitol	Doxercalciferol	Falecalcitriol
Nome comercial	Oxarol	Zemplar	Hectorol	Hornel e Fulstan
Laboratório	Chugai Pharmaceuticals - Japão	Abbott - US	Bone Care International - US	Taisho Pharmaceutical Co. (Hornel) e Kissei Pharmaceutical Co. (Fulstan) - Japão
Doses recomendadas	4 - 6 µg, 3 x semana	4 - 6 µg, 3 x semana	2 - 4 µg, 3 x semana	0,15 – 0,3 µg/dia
Apresentações	EV	VO e EV	VO e EV	VO

REFERÊNCIAS

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357:266-81.
2. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2004;4:503-10.
3. DeLuca HF. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. *Faseb J.* 1988;2:224-36.
4. 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.
5. Brown AJ, Slatoposky E. Drug Insight: vitamin D analogs in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metabol.* 2007;3:134-44.
6. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr.* 2003;89:552-72.
7. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(Suppl):S1689-96.
8. Hruska KA. Hyperphosphatemia and hypophosphatemia. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6. ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 233-42.
9. Pettifor JM, Bikle DD, Cavaleros M, Zachen D, Kamdar MC, Ross FP. Serum levels of free 1,25dihydroxyvitamin D in vitamin D toxicity. *Ann Intern Med.* 1995;122:511-33.
10. Taskapan H., Wei M, Oreopoulos DG. 25(OH)VitaminD₃ in patients with chronic kidney disease and those on dialysis: rediscovering its importance. *Int Urol Nephrol.* 2006;38:323-9.
11. Ghazali A, Fardellone P, Pruna A, Atik A, Achard JM, Oprisiu R, et al. Is low plasma 25-(OH) vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney Int.* 1999;55:2169-77.
12. Fournier A, Bordier PH, Guerin J, Sebert JL, Marie P, Ferriere C, et al. Comparison of 1-alpha-hydroxycholecalciferol and 25 hydroxycholecalciferol in the treatment of renal osteodystrophy: Greater effect of 25 hydroxycholecalciferol on bone mineralization. *Kidney Int.* 1979;15:196-204.
13. Ritz E, Boland R, Kreuzer W. Effects of vitamin D and parathyroid hormone on muscle: potential role in uremic myopathy. *Am J Clin Nutr.* 1980;33:1522-9.
14. Unger MD, Cuppari L, Magalhães MCT, et al. Hypovitaminosis D in normal Brazilian adults after winter: An unexpected finding. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:Abstract PO 760.
15. 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 U.S. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:1026-33.
16. Brown AJ. Therapeutic uses of Vitamin D Analogues. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(Suppl 5):s3-19.
17. Bailie GR, Johnson CA. Comparative review of pharmacokinetics of Vitamin D analogs. *Sem Dial.* 2002;15:352-7.
18. Hirata M, Katsumata K, Masaki T, Koike N, Endo K, Tsunemi K, et al. 22-Oxacalcitriol ameliorates high-turnover bone and marked osteitis fibrosa in rats with slowly progressive nephritis. *Kidney Int.* 1999;56:2040-7.
19. Hirata M, Endo K, Katsumata K, Ichikawa F, Kubodera N, Fukagawa M. et al. A comparison between 1,25-dihydroxy-22-oxavitamin D(3) and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) regarding suppression of parathyroid hormone and calcemic action. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(Suppl 10):41-5.
20. Hayashi M, Tsuchiya Y, Itaya Y, Takenaka T, Kobayashi K, Yoshizawa M, et al. Comparison of the effects of calcitriol and maxacalcitol on secondary hyperparathyroidism in patients on chronic haemodialysis: A randomized prospective multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:2067-73; Epub 2004 Jun 8.
21. Slatopolsky E, Finch J, Ritter C, Denda M, Morrissey J, Brown A, et al. A new analog of calcitriol, 19-nor-1,25-(OH)2D₂, suppresses parathyroid hormone secretion in uremic rats in the absence of hypercalcemia. *Am J Kidney Dis.* 1995; 26:852-60.
22. Slatopolsky E, Cozzolino M, Lu Y, Finch J, Dusso A, Staniforth M, et al. Efficacy of 19-nor-1,25-(OH)2D₂ in the prevention and treatment of hyperparathyroid bone disease in experimental uremia. *Kidney Int.* 2003;63:2020-7.
23. Martin KJ, González EA, Gellens M, Hamm LL, Abboud H, Lindberg J. 19-Nor-1,25-dihydroxyvitamin D₂ (paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:1427-32.
24. Martin KJ, González EA, Gellens ME, Hamm LL, Abboud H, Lindberg J. Therapy of secondary hyperparathyroidism with 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D₂. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32(Suppl 2):S61-6.
25. Sprague SM, Lerma E, McCormick D, Abraham M, Battle D. Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients: comparison of paricalcitol with calcitriol. *Am J Kidney Dis* 2003;38(Suppl 5):S51-6.
26. Martin KJ, González E, Lindberg JS, Taccetta C, Amdahl M, Malhotra K, et al. Paricalcitol dosing according to body weight or severity of hyperparathyroidism: a double-blind, multicenter, randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38(Suppl 5):S57-63.
27. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med.* 2003; 349:446-56.
28. Dobrez DG, Mathes A, Amdahl M, Marx SE, Melnick JZ, Sprague SM. et al. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1174-81; Epub 2004 Mar 5.
29. Tan AU Jr, Levine BS, Mazess RB, Kylo DM, Bishop CW, Knutson JC, et al. Effective suppression of parathyroid hormone by 1alpha-hydroxy-vitamin D₂ in hemodialysis patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 1997;51:317-23.
30. Maung HM, Elangovan L, Frazão JM, Bower JD, Kelley BJ, Acchiardo SR, et al. Efficacy and side effects of intermittent intravenous and oral doxercalciferol (1alpha-hydroxyvitamin D₂) in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a sequential comparison. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:532-43.

-
31. Slatopolsky E, Cozzolino M, Finch JL. Differential effects of 19-nor-1,25-(OH)₂D₂ and 1 α -hydroxyvitamin D₂ on calcium and phosphorus in normal and uremic rats. *Kidney Int.* 2002;62:1277-84.
 32. Zisman AL, Ghantous W, Schinleber P, Roberts L, Sprague SM, et al. Inhibition of parathyroid hormone: a dose equivalency study of paricalcitol and doxercalciferol. *Am J Nephrol.* 2005;25:591-5; Epub 2005 Nov 9.
 33. Imanishi Y, Inaba M, Seki H, Koyama H, Nishizawa Y, Morii H, et al. Increased biological potency of hexafluorinated analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on bovine parathyroid cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1999;70:243-8.
 34. Akiba T, Marumo F, Owada A, Kurihara S, Inoue A, Chida Y, et al. Controlled trial of falecalcitriol versus alfacalcidol in suppression of parathyroid hormone in hemodialysis patients with secondary hypoparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:238-46.
 35. Tonelli M. Vitamin D in patients with chronic kidney disease: Nothing new under the sun. *Ann Intern Med.* 2007;147:880-1.
 36. Martin KJ, González EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:875-85.
 37. Eknoyan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney.* 2003;42:1-201.
 38. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007;167:1730-7.
 39. Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Meta-analysis: Vitamin D Compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2007;147:840-53.
 40. Elder G, Faull R, Brandey P, Hawley C. Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Management of bone disease, calcium, phosphate and parathyroid hormone. *Nephrology.* 2006;11(Suppl 1):S230-61.