

Diagnóstico Clínico e Laboratorial do Hiperparatiroidismo Secundário

Clinical and Laboratory Diagnoses of Secondary Hyperparathyroidism

Aníbal Ferreira

Hospital Curry Cabral e Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, Portugal

NIDAN-Núcleo de Investigação e Desenvolvimento na Área Nefrológica; Portugal

RESUMO

O hiperparatiroidismo secundário (HPTS), observado nos doentes urémicos, apesar de se instalar desde estadios precoces da insuficiência renal, apresenta manifestações clínicas pouco específicas e frequentemente tardias. Para além da promissora técnica de avaliação da arquitectura trabecular óssea por tomografia quantitativa microcomputorizada os métodos imagiológicos são de escassa utilidade no diagnóstico das alterações ósseas associadas ao HPTS. Ao longo dos últimos anos foram avaliados diversos marcadores bioquímicos da remodelação óssea e a respectiva utilidade no diagnóstico não invasivo da osteodistrofia renal. Finalmente, é ainda discutido o eventual papel de factores locais (citoquinas e factores de crescimento) na modulação da remodelação óssea.

Descritores: Hiperparatiroidismo secundário. Uremia. Insuficiência renal crónica. Paratohormona. Isoforma óssea da fosfatase alcalina. Calcitriol. Calcidiol. Calcitonina. Osteocalcina. ICTP. PICP. Piridinolina. Citoquinas.

ABSTRACT

Secondary hyperparathyroidism represents one extreme of the spectrum of the bone and endocrine changes observed in uraemic patients, and may develop since early stages of renal failure. The clinical symptoms and signs are non-specific and the contribution of image evaluation in the diagnosis of secondary hyperparathyroidism is, frequently, misleading. In this review, in addition to the classic modulators of bone remodeling, like parathyroid hormone (and PTH fragments), calcitriol and calcitonin, the role of others local factors involved in osteoblast and osteoclast activation, like cytokines and growth factors, is also discussed.

Keywords: Secondary hyperparathyroidism. Renal osteodystrophy. Chronic renal failure. Intact parathyroid hormone. Bone alkaline phosphatase. Vitamin D. Calcitonin. Osteocalcin. Pyridinoline cross-links. Type I procollagen peptide. Telo peptide of type I collagen. Cytokines and growth factors.

INTRODUÇÃO

Por hiperparatiroidismo secundário (HPTS) associado à insuficiência renal crónica, entendem-se as alterações endocrinológicas, do metabolismo fosfo-cálcico e da remodelação óssea resultantes da hiperactivação das glândulas paratiroideias.

O quadro de HPTS constitui um dos extremos do espectro da osteodistrofia renal (por oposição à doença óssea adinâmica), sendo caracterizado por elevada remodelação óssea, ausência de significativo compromisso da mineralização e volume ósseo trabecular e cortical variável (podendo ser normal, superior ou inferior ao normal)^{1,2}.

Manifestações clínicas do Hiperparatiroidismo Secundário

Os sintomas e os sinais clínicos do hiperparatiroidismo secundário, são inespecíficos e na maioria dos

casos, impossíveis de correlacionar com o perfil bioquímico, ou com a gravidade do diagnóstico histológico documentado.

Os sintomas clínicos mais frequentemente referidos são: dores ósseas, artralguas, fracturas, deformações esqueléticas com alterações estruturais, ruptura espontânea de tendões, atraso de crescimento, prurido e úlceras cutâneas associadas a necrose dos tecidos.

As dores ósseas são habitualmente difusas, insidiosas, com evolução flutuante ao longo de meses a anos. A presença de dores ósseas de grande intensidade associa-se, com maior frequência, a doença óssea com depósitos significativos de alumínio ou à amiloidose associada à hemodiálise³.

Em situações de HPTS muito severo e não tratado, felizmente pouco frequentes na actualidade, podem observar-se graves alterações dos ossos da face e do crâneo, com hiperostose e dismorfias, que contribuem para o designado aspecto de “leontíase facial”⁴.

As artralguas, no quadro do HPTS, resultam, na maioria dos casos, das calcificações peri-articulares e de eventuais calcificações tendinosas.

Podem observar-se roturas espontâneas de tendões, mais frequentemente, do quadrícepede, do tricépede e dos tendões extensores dos dedos^{5,6}. A correção cirúrgica precoce e agressiva destas rupturas permite, na maioria dos casos, a recuperação integral da função^{7,8}.

Quando a IRC se instala antes dos 4 anos de idade, e na ausência de intervenção terapêutica, o quadro de hiperparatiroidismo secundário mimetiza o raquitismo por déficit de vitamina D: alargamento das metáfises, “rosário raquítico”, craneotabes, etc. Mais tarde, até cerca dos 10 anos, sobressaem as alterações nos ossos longos e a epifisiólise.

A resistência do osso à acção da PTH, na urémia, contribui também para o deficiente crescimento. Num modelo animal de IRC (nephrectomia de 5/6), tivemos a oportunidade de demonstrar a diminuição da expressão do ARNm do receptor da PTH/PTHrP na cartilagem de crescimento do fémur e da tibia dos animais urémicos⁹.

Nos olhos, os depósitos de cálcio na conjuntiva podem desencadear o síndrome do “olho vermelho”, habitualmente autolimitado e sem se associar a compromisso da visão. Estas calcificações extra-ósseas e os depósitos de cálcio na pele (aparentemente envolvidos na etiologia do prurido urémico) observam-se, com particular relevância, nas situações de grave desequilíbrio do metabolismo fosfo-cálcico, com produto fósfo-cálcico superior a 80 mg/dl.

Finalmente, importa fazer referência ao síndrome da calcifilaxia (“Calcific Uremic Arteriolopathy-CUA”) que se caracteriza pela calcificação de artérias e veias de médio e pequeno calibre, conduzindo ao aparecimento de nódulos sub-cutâneos dolorosos que evoluem para a ulceração e infecção^{6,10}. Histologicamente observam-se depósitos de cálcio intra-luminais, ocasionalmente proliferação da íntima e necrose da pele e tecido adiposo subcutâneo¹¹.

O HPTS parece ser um factor de risco independente de calcifilaxia e nalguns casos o quadro foi revertido após paratiroidectomia. A calcifilaxia-CUA não é, no entanto, uma complicação específica do HPTS visto que, ocasionalmente, pode observar-se em doentes com níveis séricos reduzidos de iPTH ou mesmo em doentes sem insuficiência renal¹².

A IMAGIOLOGIA NO DIAGNÓSTICO DO HPTS

Os exames radiográficos podem ser normais em doentes com osteíte fibrosa de grau ligeiro a moderado, e não permitem o diagnóstico diferencial com quadros de osteomalácia ou de doença óssea adinâmica.

A contribuição da imagiologia óssea, nomeadamente através da radiologia convencional, no diagnóstico da ODR é variável, dependendo da experiência do radiologista e dos meios técnicos disponíveis (ex: tipo de filme e de equipamento radiológico, avaliação complementar da densidade óssea por TAC, utilização da ecografia na caracterização das artropatias e das modificações tendinosas, estudos cintigráficos com marcação da beta-2-microglobulina, etc)^{13,14}.

A presença de erosões no sub-periosteio é um dos aspectos mais característicos do HPTS. A reabsorção sub-periosteia observa-se mais frequentemente nas falanges dos dedos, nas extremidades das clavículas, na sínfise púbica e nas articulações sacroilíacas¹⁵. Os focos de osteosclerose contribuem para o aspecto em bandas horizontais (“rugger jersey”) das vértebras torácicas, sobretudo quando observadas em incidência sagital. O aparecimento de focos de osteosclerose simultaneamente com zonas de erosão óssea é igualmente um achado característico da osteíte fibrosa e conduz às clássicas lesões de “crâneo em sal e pimenta”.

A presença de lesões quísticas, sobretudo se de grandes dimensões e localizadas nas regiões justas articulares das grandes articulações e/ou adjacentes aos locais de inserção tendinosa, sugerem a possibilidade de amiloidose óssea^{13,14,16,17}.

A cintigrafia óssea (ex: com tecnécio⁹⁹ bifosfato), embora possa fornecer informações complementares, não demonstrou relevância significativa no diagnóstico diferencial dos diversos tipos de ODR¹⁸.

De igual modo a avaliação da densidade óssea por qualquer dos métodos utilizados na prática clínica (densitometria óssea bifotónica com incidência sagital, radiografia digital quantificada, tomografia axial computadorizada, ressonância magnética) não demonstrou qualquer vantagem relativa para o estabelecimento do diagnóstico de ODR^{2,19,20}.

Mais promissora parece ser a determinação da densidade óssea e da arquitectura trabecular através da tomografia quantitativa microcomputorizada que após validação em vários modelos experimentais e protocolos de investigação, dá agora os seus primeiros passos na utilização clínica em doentes com remodelação óssea alterada²¹.

Finalmente, a imagiologia das glândulas paratiroideias (ecografia e/ou cintigrafia com sesta-MIBI) é habitualmente realizada pré-operatoriamente para programar a paratiroidectomia, diagnosticar o número de glândulas aumentadas e permitir a localização (frequente) de paratiroideias supra-numerárias ou em localização anómala.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO HPTS

Pelo menos desde o estadio 2 da IRC pode ser documentada uma diminuição dos níveis séricos de calcitriol e um aumento “em espelho”, ainda que ligeiramente atrasado no tempo, dos níveis de paratohormona^{22,23}. Recentemente, ainda que apenas a nível de investigação clínica e não tanto na actividade assistencial de rotina, tem sido igualmente demonstrada a elevação dos níveis plasmáticos do Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23), à medida que se agrava a insuficiência renal e desenvolve um quadro de HPTS²⁴.

Calcémia

Na IRC pode observar-se, com frequência, um quadro de hipocalcémia aparentemente secundária à diminuição dos níveis de calcitriol^{25,26}, mas provavelmente associada igualmente, nalguns casos, à diminuição de ingestão de cálcio, à retenção de fósforo (nas fases avançadas da IRC) e à resistência à acção periférica da PTH (ver abaixo).

Apesar da intervenção terapêutica em doentes com IRC, a evolução desde estadios iniciais (fases 1 e 2) para fases mais avançadas (4 e 5), mas ainda em pré-diálise, acompanha-se de uma significativa redução de doentes com os níveis de calcémia propostos nos K/DOQI²⁷. Numa recente avaliação em 1836 doentes europeus com vários graus de IRC, acompanhados em consulta de nefrologia e nutrição, verificou-se uma redução na percentagem de doentes com níveis de calcémia normais (de acordo com os propostos nos K/DOQI) de 90,7% para 55% nos doentes com IRC fase 3 versus fase 5, respectivamente²².

Hiperfosfatémia

A retenção de fósforo e a hiperfosfatémia associam-se classicamente ao desenvolvimento da ODR e nomeadamente ao desencadear de um quadro de hiperparatiroidismo secundário^{28,29}. A restrição de fósforo na dieta permite reduzir a elevação dos níveis séricos de iPTH e diminuir, ou mesmo prevenir, o desenvolvimento do hiperparatiroidismo secundário³⁰.

A hiperfosfatémia condiciona o aumento da secreção de PTH através de diversos mecanismos: 1- diminuir, de forma directa, os níveis de cálcio ionizado o que conduz à estimulação da secreção de PTH³¹; 2- reduzir a actividade da 1 α -hidroxilase renal, levando à diminuição da síntese de calcitriol e consequentemente à diminuição do retrocontrolo negativo desta hormona sobre as células das glândulas paratiroideias³² e, finalmente 3-aumentar a

expressão do ARNm da pré-pro-PTH independentemente do calcitriol e do cálcio³³ e estimular a libertação de PTH de forma directa e independentemente dos níveis de calcitriol e de cálcio plasmático^{34,35}.

No entanto, importa notar, que nas fases iniciais de evolução do síndrome urémico (IRC fases 1 e 2), se encontram predominantemente níveis séricos normais ou mesmo diminuídos de fósforo. Este facto deve-se à acentuada diminuição da síntese renal de calcitriol, o que conduz à diminuição da absorção intestinal de cálcio e de fósforo. Por outro lado, a acção dos níveis aumentados de PTH ainda se vai exercer sobre o rim (com função renal parcialmente conservada), provocando aumento da fosfatúria. Numa avaliação recente em mais de 1800 doentes europeus acompanhados em consulta de nefrologia, os níveis de fosfatémia encontravam-se dentro dos limites alvo definidos nos K/DOQI em 90,9% e 70,3% dos doentes com IRC estadio 3 e estadio 5 (mas pré-diálise), respectivamente²².

Níveis séricos diminuídos de vitamina D

A maioria dos doentes com IRC ligeira (em fase 2, com débito do filtrado glomerular de 60 a 90 mL/min) apresenta já deficiência, ou pelo menos insuficiência, em 1,25 (OH)₂ vitamina D3 (calcitriol). Nos estadios mais graves da IRC esta deficiência acentua-se de forma progressiva^{36,37}.

Para além da deficiência em calcitriol, a IRC também se caracteriza, muito frequentemente, por insuficiência ou deficiência em 25-OH vitamina D3 (Calcidiol)³⁸. De acordo com as orientações dos K-DOQI a deficiência em calcidiol deve ser corrigida desde os estadios precoces da IRC^{27,39}.

O calcidiol (25-OH-D3) é o substracto da forma mais activa da vitamina D que é o calcitriol (1,25-OH-D3). A hidroxilação na posição 1 não se realiza apenas no rim, mas aparentemente em muitas outras células alvo da vitamina D⁴⁰.

Níveis de paratohormona (PTH)

A hiperplasia das células paratiroideias que caracteriza o HPTS é de causa multifactorial, nomeadamente: 1) retenção de fósforo; 2) diminuição dos níveis séricos de cálcio ionizado; 3) diminuição dos níveis séricos de vitamina D; 4) diminuição da expressão dos receptores de vitamina D e dos receptores de cálcio nas células paratiroideias; 5) resistência à acção periférica da PTH mediada pela menor expressão tecidual dos respectivos receptores.

Estes factores surgem interdependentes e correlacionados entre si, constituindo frequentemente verda-

deiros “ciclos viciosos” que conduzem ao agravamento progressivo do HPTS.

Para além da resistência periférica à PTH, existem factores que podem impedir ou pelo menos limitar a interpretação isolada dos níveis séricos de PTH, nomeadamente: ritmo circadiano, dieta, idade, sexo, menopausa, terapêutica hormonal, insuficiência hepática, intoxicação por metais pesados, grau de insuficiência renal, tipo de diálise, etc.

Tendo em conta a resistência periférica à acção da PTH, bem como os dados histomorfométricos de biopsias ósseas realizadas em doentes com IRC, os níveis alvo propostos pelos K-DOQI guidelines, para esta população, situam-se entre 150 e 300 pg/mL de PTH intacta (ver abaixo)²⁷.

No entanto, o diagnóstico de HPTS num doente específico, baseado apenas num valor isolado de PTH pode ser particularmente difícil, como o pudemos demonstrar recentemente num ensaio randomizado com dupla biopsia óssea, no qual cerca de 1/3 dos doentes com PTH normal ou elevada (acima dos 150 pg/ml proposto nos K-DOQI guidelines para a população IRC em estadio 5) apresentavam osso adinâmico⁴¹.

O método laboratorial de determinação dos níveis séricos de PTH interfere significativamente nos resultados obtidos. Há mais de uma década, Brossard e colaboradores⁴² demonstraram que o método imunométrico de 2ª geração para determinação da denominada PTH intacta, reagia com fragmentos da PTH, nomeadamente porções médias e C-terminal como o 7-84 PTH. Este fragmento 7-84 da PTH parece ter efeitos antagónicos aos da PTH 1-84 e a sua acumulação resulta do aumento da secreção pelas glândulas paratiroideias e da diminuição de excreção renal. O fragmento 7-84 parece induzir hipocalcémia, exercendo os seus efeitos através da ligação a um receptor específico para todos os fragmentos PTH-C terminais^{43,44}.

Os doseamentos da denominada PTH intacta por método imunométrico de 2ª geração mostraram ainda uma variabilidade de -44,9% a +123% quando comparados com o ensaio da “Allegro”, o mais frequentemente utilizado na determinação da denominada PTH intacta⁴⁵.

Perante estas dificuldades foi desenvolvido um ensaio imunoradiométrico de 3ª geração, para doseamento da PTH, no qual são utilizados anticorpos específicos para os 3 primeiros amino-ácidos da extremidade N-terminal da PTH. Por este método passou a dosear-se a chamada “whole PTH”, “PTH bio-intacta” ou “PTH bio-activa” (a qual apresenta valores de cerca de metade em relação aos da iPTH)⁴⁶.

Apesar destes métodos imunoradiométricos de 3ª geração ainda estarem disponíveis em poucos centros

terapêuticos, ao longo dos últimos anos, vários autores têm defendido as vantagens da utilização desta técnica na caracterização da actividade paratiroideia nos doentes urémicos.

O uso do rácio entre a PTH 1-84/PTH 7-84 tem sido defendida por Malluche e colaboradores, com base em resultados histomorfométricos de doentes com IRC em diversos estadios de evolução, e particularmente nos nunca tratados com vitamina D⁴⁷. No entanto 2 estudos posteriores, também com histomorfometria óssea, não conseguiram confirmar a vantagem da utilização dos métodos de 3ª geração, nem do rácio PTH 1-84/PTH 7-84 no diagnóstico do tipo de osteodistrofia renal subjacente^{48,49}.

Recentemente, Monier-Faugere e colaboradores descreveram um efeito oposto do calcitriol versus paricalcitol sobre o rácio PTH 1-84/PTH 7-84 em doentes com IRC em fase 5. Estes autores descreveram para um nível de PTH intacta semelhante, um nível de PTH bioactiva (1-84) mais baixa nos doentes tratados com calcitriol em comparação com os tratados com paricalcitol⁵⁰.

Uma conclusão mais convincente apenas poderá ser obtida a partir da reavaliação de um grande número de biopsias ósseas e dos diferentes marcadores não invasivos da remodelação óssea (incluindo as diferentes proteínas e fragmentos da PTH). Este é precisamente um dos projectos em curso no KDIGO (Kidney Diseases Improving Global Outcomes). Nesta iniciativa, muito ambiciosa, do KDIGO estão a ser avaliadas cerca de 800 biopsias ósseas realizadas no Brasil, Portugal, EUA, Venezuela, Turquia e Inglaterra e correlacionados os dados histomorfométricos com os resultados dos doseamentos de diversos marcadores da remodelação óssea, efectuados em soros colhidos simultaneamente com os fragmentos ósseos.

Outros marcadores da remodelação óssea no HPTS

O acesso a outros parâmetros bioquímicos da formação óssea (ex: isoforma óssea da fosfatase alcalina; osteocalcina, propeptido carboxiterminal do procolagénio tipo I-PICP,) e da reabsorção óssea (fosfatase ácida resistente ao ácido tártrico, piridinolina, desoxypiridinolina, “cross links” do colagénio, telopeptido do colagéneo tipo I-ICTP) pode ser de grande utilidade clínica^{51,52}. Estes marcadores permitem, de forma não invasiva, repetida e seriada, obter uma informação dinâmica da evolução da remodelação óssea e da eficácia de eventuais intervenções terapêuticas.

Na presença de sobrecarga alumínica pode observar-se uma dissociação entre os valores da isoforma óssea da fosfatase alcalina e da PTH intacta. Na verdade, a intoxicação alumínica associou-se a níveis mais elevados da isoforma óssea da fosfatase alcalina (fruto da

estimulação osteoblástica directa) com níveis séricos reduzidos de PTH intacta (causada por inibição da síntese e libertação de PTH)^{53,54}.

Mais recentemente tivemos igualmente a possibilidade de demonstrar que numa população de 140 doentes prevalentes em hemodiálise níveis mais elevados de aluminémia se associaram a menor concordância entre os níveis plasmáticos da isoforma óssea da fosfatase alcalina e os níveis séricos da PTH intacta⁵⁵.

No quadro urémico observam-se níveis séricos aumentados de diversas citocinas envolvidas na remodelação óssea (nomeadamente interleucina 1, interleucina 2, interleucina 6, interleucina 11, TNF- α e TGF- β)⁵⁶⁻⁵⁹ e ainda aumento dos respectivos receptores solúveis ou antagonistas, o que poderá ter um papel relevante na etiopatogénese da ODR urémica^{60,61}.

Numa população de doentes hemodialisados evidenciámos relações inversas, significativas, por um lado entre os níveis de antagonista do receptor da interleucina-1 e a superfície osteoblástica, e por outro lado entre o ratio do receptor da interleucina-6 / interleucina-6 (IL6-r/IL6) e a superfície osteoclástica⁶².

Face aos recentes progressos na caracterização dos processos biológicos envolvidos na remodelação óssea, incluindo os nossos resultados, é aceitável que desequilíbrios nos níveis séricos do rácio receptor da interleucina-6/interleucina-6, em conjugação com alterações da função paratiroideia e com modificações nos níveis de calcitriol possam levar ao desenvolvimento de doença óssea de elevada remodelação ou de doença óssea de baixa remodelação. Em concordância com esta hipótese estão igualmente os resultados recentes de Barreto e colaboradores, que correlacionaram o volume e a remodelação óssea, (avaliados por técnica histomorfométrica) com os níveis séricos⁶³.

CONCLUSÕES

Para o diagnóstico clínico e laboratorial do HPTS contamos hoje com técnicas mais sensíveis e mais específicas para o doseamento de diferentes marcadores bioquímicos da remodelação óssea e do metabolismo mineral. De igual modo, observaram-se novos contributos da histologia óssea convencional, da imunocitoquímica óssea e da biologia molecular, para a compreensão de alguns dos mecanismos etiopatogénicos da osteodistrofia renal e especificamente do hiperparatiroidismo secundário. O melhor entendimento destes mecanismos é fundamental para suportar um diagnóstico mais precoce e rigoroso do HPTS que condicione atitudes preventivas e terapêuticas mais eficazes.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira A. Diagnosis of renal osteodystrophy: when and how to use biochemical markers and non-invasive methods; when one biopsy is needed. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:8-14.
2. Moe SM, Drüeke 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 General Outcome (KDIGO). *Kidney Int*. 2006;69:1945-53.
3. Ferreira A. Development of renal bone disease. *Eur J Clin Invest*. 2006;36:2-12.
4. Possante M, Ferreira A, da Costa M, et al. Um caso de hiperparatiroidismo secundário grave num doente hemodialisado - resposta à paratiroidectomia. *Rev Port Nefrol Hipert*. 1995;9:169-82.
5. Floege J. When man turns to stone: extraosseous calcification in uremic patients. *Kidney Int*. 2004;65:2447-62.
6. Goodman WG. Vascular Calcification in chronic renal failure. *Lancet*. 2001;358:1115-6.
7. Ryusaki M, Konishi K, Kasuga A, Kumagai H, Suzuki H, Abe S, et al. Spontaneous rupture of the quadriceps tendon in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol*. 1989;32:144-8.
8. Provelegios S, Markakis P, Cambouroglou G. Bilateral, spontaneous and simultaneous rupture of the quadriceps tendon in chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism. Report of five cases. *Arch Anat Cytol Pathol*. 1991;39:228-32.
9. Ureña P, Ferreira A, Morieux C, Drüeke T, Vernejoul M-C. PTH/PTHrP receptor mRNA is down-regulated in epiphyseal cartilage growth plate of uremic rats. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:2008-16.
10. Essary LR, Wick MR. Cutaneous Calciphylaxis. An underrecognized clinicopathological entity. *Am J Clin Pathol*. 2000;113:280-7.
11. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, Murphy BF, Brealey JK, Mathew TH, et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:384-91.
12. Llach F. Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis): an evolving entity. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:514-8.
13. Bardin T, Laredo JD. Les complications ostéo-articulaires de l'hémodialyse. *Rev Imagerie Méd*. 1991;3:223-30.
14. Monjardino J, Lucas F. Radiologia das artropatias dos insuficientes renais crónicos em hemodiálise - estudo em 70 doentes. *Acta Radiol Port*. 1995;26:15-35.
15. Gerber B, Horber FF, Robotti G, Scheidegger JR, Frey FJ. Distinct distribution of periarticular erosions of the bones of the hand in chronic renal failure. *Am J Nephrol*. 1987;7:459-63.
16. Bardin T, Zingraff J, Kuntz D. Dialysis-related amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 1986;1:151-4.
17. Fenves AZ, Emmett M, White MG, Greenway G, Michaels DB. Carpal tunnel syndrome with cystic bone lesions secondary to amyloidosis in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1986;7:130-4.
18. Hodson EM, Howman-Gilles RB, Evans RB, Bautovich G, Hills EE, Sherbon K, et al. The diagnosis of renal osteodystrophy: a comparison of technetium 99 pyrophosphate bone scintigraphy with other techniques. *Clin Nephrol*. 1981;16:24-8.

19. DeVita MV, Rasenas LL, Bansal M, Gleim GW, Zabetakis PM, Gardenswartz MH, et al. Assessment of renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71:284-90.
20. DeVita MV, Rasenas LL, Bansal M, Gleim GW, Zabetakis PM, Gardenswartz MH, et al. Assessment of renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71:284-90.
21. David V, Lafage-Proust MH, Laroche N, Christian A, Ruegsegger P, Vico L, et al. Two-week longitudinal survey of bone architecture alteration in the hindlimb-unloaded rat model of bone loss: sex differences. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290:440-7.
22. Craver L, Paz-Marco M, Martinez I, Rue M, Borràs M, Martín ML, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5 Achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1171-6.
23. Naveh-Many T, Silver J. Regulation of parathyroid hormone gene expression by hypocalcemia, hypercalcemia and vitamin D in the rat. *J Clin Invest*. 1990;86:1313-9.
24. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease (MMKD) study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2601-7.
25. Rodriguez M, Felsenfeld A, Llach F. Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: role of calcitriol and the effect of parathyroidectomy. *Kidney Int*. 1991;40:1063-8;
26. Rodriguez M, Martin-Malo A, Martinez M, Torres A, Felsenfeld A. Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: role of phosphorus and its effect on calcitriol. *Kidney Int*. 1991;40:1055-62.
27. 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):S70-7.
28. Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the "trade-off hypothesis". *N Engl J Med*. 1972;286:1093-9.
29. Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1992;19:303-17.
30. Llach F, Massry SG. On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61:601-6.
31. Reiss E, Canterbury JM, Bercovitz MA. The role of phosphate in the secretion of parathyroid hormone in man. *J Clin Invest*. 1970;49:2146-9.
32. Kumar R. Metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Physiol Rev*. 1984;64:478-504.
33. Denda M, Finch J, Slatopolsky E. Phosphorus accelerates the development of parathyroid hyperplasia and secondary hyperparathyroidism in rats with renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1996;28:596-602.
34. Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A, Ballesteros E, Garcia-Navarro S, Torres A, et al. Direct effect of phosphorous on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Min Res*. 1996;11:970-6.
35. Nielsen PK, Feldt-Rasmussen U, Olgaard K. A direct effect in vitro of phosphate on PTH release from bovine parathyroid tissue slices but not from dispersed parathyroid cells. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:1762-8.
36. Gonzalez 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.
37. Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M. Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialysed patients with chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999;55:1019-27.
38. LaClair RE, Helman 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.
39. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: A systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int*. 2006;69:33-43.
40. Chen TC, Schwartz GG, Burnstein KL, Lokeshwar BL, Holick MF. The in vitro evaluation of 25-hydroxyvitamin D3 and 19-nor-1alpha, 25-dihydroxyvitamin D2 as therapeutic agents of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2000;6:901-8.
41. Ferreira A, Frazão JM, Monier-Faugere MC, Gil C, Galvao J, Oliveira C, et al. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:405-12; Epub 2008 Jan 16.
42. Brossard JH, Cloutier M, Roy L, Lepage R, Gascon-Barré M, D'Amour P. Accumulation of a non-(1-84) molecular form of parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure: importance in the interpretation of PTH values. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3923-9.
43. Huan J, Olgaard K, Nielsen LB, Lewin E. Parathyroid hormone 7-84 induces hypocalcemia and inhibits the parathyroid hormone 1-84 secretory response to hypocalcemia in rats with intact parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1923-30.
44. Langub MC, Monier-Faugere M-C, Wang G, Williams JP, Koszewski NJ, Malluche HH. Administration of PTH-(7-84) antagonizes the effects of PTH-(1-84) on bone in rats with moderate renal failure. *Endocrinology*. 2003;144:1135-8.
45. Souberbielle J-C, Boutten A, Carlier M-C, Chevenne D, Coumaros G, Lawson-Body E, et al. Inter-method variability in PTH measurements: implication for the care of CKD patients. *Kidney Int*. 2006;70:345-50.
46. Gao P, Scheibel S, D'Amour P. Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biological active whole parathyroid hormone 1-84: Implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Min Metab*. 2001;16:605-14.
47. Monier-Faugere M-C, Geng ZP, Mawad H, Friedler RM, Gao P, Cantor TL, et al. Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84) large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int*. 2001;60:1460-8.
48. Donadio C, Ardini M, Lucchesi A, Donadio E, Cantor T. Parathyroid hormone and large related C-terminal fragments increase at different rates with worsening of renal function in chronic kidney disease patients. *Clin Nephrol*. 2007;67:131-9.
49. Herberth J, Fahrleitner-Pammer A, Obermayer-Pietsch B, Krisper P, Holzer H, Malluche HH, et al. Changes in total parathyroid hormone (PTH), PTH-(1-84) and large C-PTH fragments in different stages of chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2006;65:328-34.

-
50. Monier-Faugere M-C, Mawad H, Malluche H. Opposite effects of calcitriol and paricalcitol on the parathyroid hormone-(1-84)/large carboxy-terminal-parathyroid hormone fragments ratio in patients with stage 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:1255-60.
 51. Ferreira A. Biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of renal osteodystrophy: what do we have, what do we need? *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:29-32.
 52. Ferreira A, Drüeke TB. How to diagnose the different forms of renal osteodystrophy: Role of biochemical markers. *Am J Med Sci*. 2000;320:85-9.
 53. Cannata-Andía J. Hypokinetic azotemic osteodystrophy. *Kidney Int*. 1998;54:1000-16.
 54. Couttenye MM, D'Haese P, Deng J, Van Hoof VO, Verpooten GA, De Broe ME. High prevalence of adynamic bone disease diagnosed by biochemical markers in a wide sample of the European CAPD population. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2144-50.
 55. Jorge C, Gil C, Possante C. Bone alkaline phosphatase besides intact parathyroid hormone in hemodialysis patients - any advantage? *Nephron*. 2005;101:122-7.
 56. Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Ureña P, Descamps-Latscha B. Influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor alfa. *Kidney Int*. 1990;37:116-25.
 57. Herbelin A, Ureña P, Nguyen AT. Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney Int*. 1991;39:954-60.
 58. Steddon SJ, McIntyre CW, Schroeder NJ, Burrin JM, Cunningham J. Impaired release of interleukin-6 from human osteoblastic cells in the uremic milieu. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:3078-83.
 59. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Bárány P, Suliman M, Fehrrman-Ekholm I, Lindholm B, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:1212-8.
 60. Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, Roux-Lombard P, Zingraff J, Moynot A, et al. Balance between IL-1beta, TNF alpha, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis: relationships with activation markers of T cells, B cells and monocytes. *J Immunol*. 1995;154:882-92.
 61. Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Mortality, malnutrition and atherosclerosis in end-stage renal disease: What is the role of interleukin-6? *Kidney Int Suppl*. 2002;80:103-8.
 62. Ferreira A, Simon P, Drüeke T, Descamps-Latscha B. Potential role of cytokines in renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:399-400.
 63. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RMA, Neves CL, Jorgetti V, Draibe SA, et al. Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: a new insight into an old problem. *Kidney Int*. 2006;69:1852-7.