

# *Fisiopatologia do Hiperparatireoidismo Secundário*

## *Pathophysiology of Secondary Hyperparathyroidism*

*Elisa de Albuquerque Sampaio<sup>1</sup>, Jocemir Ronaldo Lugon<sup>1</sup>, Felype de Carvalho Barreto<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> Serviço de Nefrologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ; <sup>2</sup> Disciplina de Nefrologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP*

### RESUMO

O hiperparatireoidismo secundário desenvolve-se cedo no curso da doença renal crônica como um mecanismo compensatório para controlar os níveis séricos de cálcio, fósforo e vitamina D. Seu controle inadequado está associado a conseqüências clínicas importantes, como calcificação vascular, e a um impacto negativo na sobrevida do paciente renal crônico. O conhecimento de sua patogênese é importante para uma escolha terapêutica adequada. Recentemente, a descoberta do receptor de cálcio e das fosfatoninas acrescentou significativos avanços acerca do assunto. Nessa revisão, os mecanismos fisiopatológicos do hiperparatireoidismo secundário são examinados em tópicos: papel do cálcio e do seu receptor, do fósforo, da vitamina D e da resistência óssea ao PTH. Além disso, o papel do fator de crescimento de fibroblastos-23 também é discutido. Embora abordados separadamente, estes fatores estão inter-relacionados podendo um ou mais deles predominar de acordo com o tipo e a fase da doença renal crônica.

**Descritores:** Hiperparatireoidismo secundário. Doença renal crônica. Fisiopatologia. Fósforo. Cálcio. Vitamina D. FGF-23. CaR. VDR.

### ABSTRACT

*Secondary hyperparathyroidism (SHPT) occurs early in the course of chronic kidney disease (CKD) as an adaptive mechanism to control the serum levels of calcium, phosphorus and vitamin D. If not treated adequately, it is associated with serious complications, like vascular calcification, with a negative impact on survival of CKD patients. A better understanding of its pathogenesis can help clinicians as to an appropriate therapeutic choice for SHPT. In this regard, the recent identification of both the calcium sensing receptor and the phosphatonins have shed some light to the field. In the present review, the pathophysiologic pathway of the SHPT is discussed in topics: role of calcium and calcium sensing receptor, role of phosphorus, and role of vitamin D and bone resistance to PTH. Furthermore, the role of fibroblast growth factor-23 is also discussed. Although analyzed separately, these factors are inter-related and according to the etiology and phase of CKD one or more of them may prevail.*

**Keywords:** Secondary hyperparathyroidism. Chronic kidney disease. Pathophysiology. Phosphorus. Calcium. Vitamin D. FGR-23. CaR. VDR.

### INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, um crescente número de pacientes com doença renal crônica (DRC) tem sobrevivido graças à utilização regular de métodos dialíticos e do transplante renal. Desde que a diálise corrige apenas alguns dos distúrbios metabólicos da DRC, estes indivíduos, em médio e longo prazo, freqüentemente, evoluem com diversas complicações clínicas. Dentre elas, as alterações do metabolismo mineral e ósseo têm um grande impacto sobre a morbi-mortalidade desses pacientes<sup>1-3</sup>.

O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é caracterizado pela hiperplasia das glândulas paratireóides, elevados níveis séricos do paratormônio (PTH) e uma doença óssea de alto remanejamento. É uma complicação freqüente nos pacientes em diálise e pode desenvolver-se cedo no curso da DRC<sup>4,5</sup>. Está associado com um risco aumentado de calcificação cardiovascular e mortalidade<sup>6</sup>. Araújo e cols. observaram que a preva-

lência de HPTS no Brasil elevou-se de 32,3% na década de 80 para 44% nos anos 90<sup>7</sup>.

Vários têm sido os fatores implicados na patogênese do HPTS destacando-se a retenção de fósforo e hiperfosfatemia, o déficit de vitamina D, a hipocalcemia, as anormalidades do receptor sensível ao cálcio (CaR) e do receptor da vitamina D (VDR) das paratireóides, a resistência óssea à ação do PTH e, mais recentemente, as fosfatoninas<sup>4,8,9</sup>. É importante enfatizar que, embora abordados separadamente, estes fatores estão inter-relacionados podendo um ou mais deles predominar de acordo com o tipo e a fase da DRC.

A hiperestimulação crônica do PTH é seguida de proliferação das células paratireóides levando a uma hiperplasia difusa, progressiva e policlonal das glândulas paratireóides. Subsequentemente, este padrão de crescimento pode se transformar em um tipo monoclonal benigno, porém mais agressivo, ou policlonal. Nesse caso, as glândulas tornam-se então muito aumentadas exibindo uma hiperplasia nodular<sup>10,11</sup>.

### **Papel do Fósforo**

A retenção de fósforo e a hiperfosfatemia são muito frequentes em indivíduos com DRC estágio 5 ou diálise<sup>12</sup>. Ao longo dos anos, vários estudos têm demonstrado a importância do fósforo na patogênese do HPTS<sup>3,13-15</sup>. Inicialmente, a teoria de *trade off*, proposta por Bricker e Slatopolsky, sugeriu que a perda progressiva de nefrons estava associada a elevações transitórias, por vezes indetectáveis, do fósforo sérico. Essas oscilações seriam acompanhadas de quedas, também transitórias, do cálcio ionizado e elevações proporcionais dos níveis circulantes do PTH<sup>16</sup>. O preço para a restauração dos níveis de cálcio, fósforo e calcitriol seria o HPTS persistente e, em muitos casos, a doença óssea de alto remanejamento<sup>17</sup>.

Nas fases iniciais da DRC, a retenção de fósforo é um fator importante na redução da capacidade renal de produzir 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> (calcitriol) devido à inibição da 1- $\alpha$ -hidroxilase renal. Como consequência da diminuição do calcitriol, ocorre uma redução da absorção intestinal e da reabsorção óssea de cálcio, hipocalcemia e aumento da secreção do PTH<sup>18</sup>. Estudos recentes têm discutido a potencial inter-relação entre hiperfosfatemia e deficiência de calcitriol na patogênese do HPTS. Isto, em parte, deve-se à descoberta do papel do fator fosfatúrico, o fator de crescimento de fibroblasto-23 (FGF-23), o qual será discutido mais adiante nesta revisão<sup>19</sup>. Adicionalmente, a hiperfosfatemia persistente pode diminuir a efetividade do tratamento com calcitriol no controle do HPTS<sup>20</sup>.

Estudos *in vitro* e *in vivo* têm reforçado o papel da hiperfosfatemia no desenvolvimento do HPTS<sup>13,14,21-24</sup>. Além de influenciar indiretamente o PTH, via inibição da produção de calcitriol, aumento da resistência óssea ao PTH e consequente hipocalcemia, o fósforo possui um efeito direto na secreção do PTH e também no desenvolvimento da hiperplasia paratireoideana<sup>14,18,22,23,25</sup>. Entretanto, o mecanismo pelo qual o fósforo influencia o PTH ainda não está totalmente esclarecido. Sabe-se, porém, que a ação do fósforo sobre a síntese do PTH é pós-transcricional. O fósforo aumentaria a estabilidade do RNAm do PTH resultando, assim, em aumento de sua expressão<sup>26</sup>. Este efeito é independente dos níveis séricos de cálcio e vitamina D<sup>14,27</sup>. Além disso, estudos em animais demonstraram que uma dieta com elevado teor de fósforo pode influenciar o crescimento paratireoideano, via aumento da expressão do TGF- $\alpha$ , e que uma dieta com baixo teor de fósforo poderia evitá-lo via aumento da expressão do regulador do ciclo celular p21<sup>28</sup>. Finalmente, o fósforo pode influenciar a expressão do VDR e do CaR, possivelmente, como consequência de sua ação sobre o aumento do tamanho das glândulas paratireóides<sup>29,30</sup>. Todavia, ainda não está

esclarecido se o fósforo pode afetar a ligação da vitamina D ao seu receptor ou se pode reduzir a sensibilidade do CaR à ativação pelo cálcio extracelular.

Em resumo, a retenção de fósforo na DRC compromete direta e indiretamente as glândulas paratireóides contribuindo para o HPTS. Os mecanismos envolvidos compreendem: redução do calcitriol, hipocalcemia, resistência óssea ao PTH e influência direta na função e crescimento glandular.

### **Papel do Cálcio e do CaR**

O cálcio extracelular é o estímulo fisiológico primário que regula a secreção do PTH. A hipocalcemia é o principal fator determinante da hipersecreção do PTH e da proliferação das células paratireoideanas<sup>4,21,25</sup>. O CaR da glândula paratireóide é o principal regulador da secreção do PTH sendo sua modulação o mecanismo primário que media os efeitos do cálcio sobre a secreção do PTH<sup>31,32</sup>. Quando o cálcio sérico diminui, o CaR é inibido e as vesículas contendo PTH movem-se para a membrana celular e o liberam na circulação. Quando o cálcio sérico aumenta, o receptor é ativado e a liberação do PTH é inibida. O CaR parece ter um papel importante na proliferação das células paratireóides<sup>32</sup>. Porém, sabe-se que à medida que o HPTS progride e a hiperplasia torna-se mais avançada, a expressão do CaR é reduzida<sup>33</sup>. O cálcio regula negativamente a transcrição do gene do PTH por um mecanismo pós-transcricional que afeta a estabilidade do RNAm do PTH<sup>26,32</sup>. Estudos em animais observaram uma associação entre ingestão reduzida de cálcio e uma maior proliferação das células paratireóides<sup>22</sup>. Além disso, o cálcio parece regular a expressão de VDR pelas células paratireóides, independente do calcitriol<sup>34</sup>.

Em resumo, o cálcio pode influenciar, direta ou indiretamente, a secreção e a expressão do gene do PTH e, se o estímulo for prolongado, a proliferação da célula paratireoideana.

### **Papel da Vitamina D**

O rim é o principal local onde ocorre a conversão de 25-hidroxitamina D [25(OH)D<sub>3</sub>] em calcitriol, forma biologicamente ativa da vitamina, através da ação da 1- $\alpha$ -hidroxilase presente no túbulo proximal. Portanto, a redução da massa renal observada na DRC leva a uma menor capacidade de produção de calcitriol. Outros fatores estão relacionados aos níveis reduzidos de calcitriol na DRC. Um deles é a retenção de fósforo, que pode inibir a atividade da 1- $\alpha$ -hidroxilase<sup>35</sup>. Um outro fator parece ser o FGF-23, que se acumula na insuficiência renal e também pode diminuir a produção do

calcitriol via inibição de sua hidroxilação renal<sup>36</sup>. Um mecanismo adicional é a menor oferta de 25(OH)D<sub>3</sub> para a 1 $\alpha$ -hidroxilase que pode ocorrer na DRC, principalmente em suas formas que cursam com proteinúria<sup>37</sup>. No presente, o mecanismo envolvido no processo de endocitose do complexo vitamina D-proteína carreadora no túbulo proximal encontra-se parcialmente desvendado. Após filtração, a vitamina D e sua proteína carreadora ligam-se à megalina - um receptor expresso na membrana apical das células tubulares proximais, envolvido na homeostase intra-renal de cálcio e fósforo<sup>38</sup> - e são transferidos para o interior da célula. Todavia, mais estudos são necessários para elucidar melhor o papel da megalina nos estados patológicos, inclusive no HPTS.

Vários estudos em modelos experimentais relataram a relação entre deficiência de vitamina D e PTH. Takahashi e cols. demonstraram que a secreção de PTH em ratos com deficiência de vitamina D é até 10 vezes maior que em controles normais<sup>39</sup>. Naveh-Many e Silver demonstraram que a expressão de RNAm do PTH em células paratireóides de ratos deficientes de vitamina D, tanto em condição de normocalcemia quanto de hipocalcemia, é mais pronunciada que em seus respectivos controles<sup>40</sup>. Finalmente, Llach e Massry mostraram que níveis baixos de calcitriol têm um importante papel na gênese do HPTS<sup>41</sup>.

Além de seu impacto negativo na produção da vitamina D, a uremia pode também interferir na sua ação. Estudos demonstraram uma menor expressão de receptores para vitamina D (VDR) em glândulas paratireóides tanto de animais quanto de humanos com DRC<sup>42,43</sup>. Adicionalmente, demonstrou-se que o plasma urêmico interfere na interação entre o complexo Vitamina D-VDR e o seu elemento respondedor no DNA *in vitro*<sup>29</sup>.

Finalmente, o calcitriol parece também ter um efeito na expressão do CaR nas paratireóides<sup>44</sup>. Dessa forma, a deficiência de calcitriol pode afetar indiretamente a secreção de PTH por alterar a sensibilidade da glândula ao cálcio.

Em resumo, a deficiência de calcitriol na DRC afeta direta e indiretamente a função da glândula paratireoideana contribuindo para o desenvolvimento do HPTS. Os mecanismos envolvidos compreendem: hipocalcemia secundária a menor absorção intestinal e menor mobilização óssea de cálcio<sup>45</sup>, menor supressão da síntese de pré-pro-PTH<sup>46,47</sup>, menor expressão de VDR<sup>42,43</sup>, desvio do *set-point* do cálcio<sup>44</sup> e proliferação das células paratireóides<sup>48</sup>.

### Resistência óssea ao PTH

Mesmo em estágios iniciais da DRC, os pacientes desenvolvem uma resistência óssea à ação do PTH.

Portanto, níveis mais altos de PTH são requeridos para se manter a calcemia e a remodelação óssea normais<sup>49</sup>. Diferentes mecanismos parecem contribuir para o desenvolvimento dessa resistência óssea à ação calcêmica do PTH. São eles: retenção de fósforo<sup>50</sup>, menores níveis de vitamina D<sup>51</sup> e menor expressão dos receptores para PTH (PTH1R)<sup>52</sup>. Mais recentemente, tem sido sugerido que níveis elevados de fragmentos de PTH, particularmente 7-84 PTH, em pacientes com DRC podem contribuir para a resistência óssea por promoverem internalização e menor expressão do PTH1R<sup>53</sup>. Além disso, níveis persistentemente elevados de PTH podem dessensibilizar o PTH1R e atenuar sua própria ação<sup>51</sup>. Finalmente, a uremia *per se* e a acidose metabólica têm sido implicadas no desenvolvimento dessa condição<sup>54,55</sup>.

### FGF-23: uma nova peça no quebra-cabeça

O FGF-23 parece ser um importante fator para homeostase do fósforo tanto em indivíduos normais quanto na DRC. Possui ação fosfatúrica e supressora da atividade da 1 $\alpha$ -hidroxilase renal<sup>19,36</sup>.

Os níveis de FGF-23 aumentam progressivamente com o declínio da função renal<sup>56</sup>, o que sugere uma atuação em sincronia com o PTH para aumentar a fosfatúria. Por outro lado, o FGF-23 possui ação contrária a do PTH sobre a atividade da 1 $\alpha$ -hidroxilase renal. Essa ação poderia então explicar duas observações comuns na DRC: a falta de capacidade do PTH em aumentar os níveis de calcitriol observada em pacientes com DRC leve<sup>57</sup>; e o fato da restrição dietética de fósforo levar a um aumento dos níveis do calcitriol na DRC<sup>18</sup> já que, nessa circunstância, os níveis de FGF-23 diminuem<sup>58</sup>. Além disso, o FGF-23 possui efeito estimulatório na função paratireoideana<sup>59</sup>. Na DRC, há uma forte associação entre níveis elevados de FGF-23 e gravidade do HPTS<sup>36</sup>.

Assim, a capacidade do FGF-23 de atuar como um hormônio fosfatúrico, supressor da produção de calcitriol e estimulador da produção de PTH, confirma seu importante papel na complexa cascata hormonal reguladora do metabolismo mineral.

## CONCLUSÃO

A intensa investigação científica das últimas décadas trouxe grandes avanços no entendimento da fisiopatologia do hiperparatireoidismo secundário. Essas descobertas refletem-se diretamente na prática clínica diária do nefrologista. A intervenção terapêutica em uma fase mais precoce da DRC, o uso de novos agentes tera-

pêuticos assim como o uso racional de medicações têm sido proposto. Espera-se que, como resultado desses avanços, a história natural dessa complicação nos pacientes com DRC possa ser modificada.

## REFERÊNCIAS

- Malluche H, Faugere MC. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologists. *Kidney Int.* 1990; 38:193-211.
- Drüeke TB. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1995;48:259-72.
- Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl.* 1999;73:S14-9.
- Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med.* 1995;333:166-74.
- Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure - An evolving disorder. *Kidney Int.* 1993;43:436-42.
- Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated Serum  $PO_4$ ,  $Ca \times PO_4$  product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131-8.
- Araujo SM, Ambrosoni P, Lobao RR, Caorsi H, Moysés RM, Barreto FC, et al. The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: an overview. *Kidney Int. Suppl.* 2003;85:S54-6.
- Martin KJ, González EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:875-85.
- Silver J, Kilav R, Naveh-Many T. Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002; 283:F367-76.
- Arnold A, Brown MF, Urena P, Gaz RD, Sarfati E, Drüeke TB. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest* 1995; 95:2047-53.
- Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, Nagasaka T, Takagi H. Histopathology, pathophysiology and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol.* 1997;13:78-86.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998;31:607-17.
- Slatopolsky E, Bricker NS. The role of phosphate restriction the prevention of hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1973;4:141-5.
- Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest.* 1996;97:2534-40.
- Slatopolsky E, Dusso A, Brown A. The role of phosphorus in the development of secondary hyperparathyroidism and parathyroid cell proliferation in chronic renal failure. *Am J Med Sci.* 1999;317:370-6.
- Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state: an exposition of the "trade-off" hypothesis. *N Engl J Med.* 1972; 286:1093-9.
- Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis.* 1995;25:663-79.
- Portale AA, Booth BE, Halloran BP, et al. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984;73:1580-9.
- Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2205-15.
- Llach F, Yudd M. The importance of hyperphosphatemia in the severity of hyperparathyroidism and its treatment in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:57-61.
- Silver J, Sela SB, Nave-Many T. Regulation of parathyroid cell proliferation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1997;6:321-6
- Navah-Many T, Rahamimov R, Livini N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats: The effects of calcium, phosphate and vitamin D. *J Clin Invest.* 1995;96:1786-93.
- Hernández A, Concepción MT, Rodríguez M, Salido E, Torres A. High phosphorus diet increases preproPTH mRNA independent of calcium and calcitriol in normal rats. *Kidney Int* 1996;50:1872-8.
- Rutherford WE, Bordier P, Marie P, Hruska K, Harter H, Greenwalt A, et al. Phosphate control and 25-Hydroxycholecalciferol administration in preventing experimental renal osteodystrophy in the dog. *J Clin Invest.* 1977;60:332-41.
- Parfitt AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth. *Kidney Int.* 1997;52:3-9.
- Naveh-Many T, Nechama M. Regulation of parathyroid hormone mRNA stability by calcium, phosphate and uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007;16:305-10.
- Lopez-Hilker S, Dusso AS, Rapp NS, et al. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol.* 1990;259:F432-7.
- Dusso AS, Pavlopoulos T, Naumovich L, Lu Y, Finch J, Brown AJ, et al. p21<sup>WAP1</sup> and transforming growth factor mediate dietary phosphate regulation of parathyroid cell growth. *Kidney Int.* 2001;59:855-65.
- 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.
- Brown AJ, Ritter C, Fineh J, Slatopolsky EA. Decreased calcium sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate. *Kidney Int.* 1999;55:1284-92.
- Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, et al. Cloning and characterization of an extracellular  $Ca^{2+}$ -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature.* 1993;366:575-80.
- Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev.* 2001; 81:239-97.

33. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E, et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 1997;51:328-36.
34. Garfia B, Cañadillas S, Canalejo A, Luque F, Siendones E, Quesada M, et al. Regulation of parathyroid pitamin D receptor expression by extracellular calcium. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2945-52.
35. Tanaka Y, Deluca HF. The control of 25-hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus. *Arch Biochem Biophys.* 1973;154:566-74.
36. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1637-47.
37. 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.
38. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell.* 1999;96:507-15.
39. Takahashi H, Shimazawa E, Horiuchi N, Suda T, Yamashita K, Ogata E. An estimation of the parathyroid hormone secretion rate in vitamin D deficient rats. *Horm Metab Res.* 1978;10:161-7.
40. Naveh-Many T, Marx R, Keshet E, Pike JW, Silver J.. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid in vivo. *J Clin Invest.* 1990;86:1968-75.
41. Llach F, Massry SG. On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:601-6.
42. Brown AJ, Dusso A, Lopez-Hilker S, Lewis-Finch J, Grooms P, Slatopolsky E. 1,25-(OH)2D receptors are decreased in parathyroid glands from chronically uremic dogs. *Kidney Int.* 1989;35:19-23.
43. Korkor AB. Reduced binding of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N Engl J Med.* 1987;316:1573-7.
44. Canaff L, Hendy GN. Human calcium-sensing receptor gene. Vitamin D response elements in promoters P1 and P2 confer transcriptional responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Biol Chem.* 2002;277:30337-50; Epub 2002 May 29.
45. Wilson L, Felsenfeld A, Drezner MK, Llach F. Altered divalent ion metabolism in early renal failure: role of 1,25(OH)2D. *Kidney Int.* 1985;27:565-73.
46. Silver J, Russell J, Sherwood LM. Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82:4270-3.
47. Russell J, Lettieri D, Sherwood LM. Suppression by 1,25(OH)2D3 of transcription of the pre-proparathyroid hormone gene. *Endocrinology.* 1986;119:2864-6.
48. Kremer R, Bolivar I, Goltzman D, Hendy GN. Influence of calcium and 1,25-dihydroxycholecalciferol on proliferation and proto-oncogene expression in primary cultures of bovine parathyroid cells. *Endocrinology* 1989;125:935-41.
49. Torres A, Lorenzo V, Hernández 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.
50. Rodriguez M, Martin-Malo A, Martinez ME, Torres A, Felsenfeld AJ, Llach F. et al. Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: role of phosphorus and its effect on calcitriol. *Kidney Int.* 1991;40:1055-62.
51. Galceran T, Martin KJ, Morrissey JJ, Slatopolsky E. Role of 1,25-dihydroxyvitamin D on the skeletal resistance to parathyroid hormone. *Kidney Int.* 1987;32:801-7.
52. Ureña P, Kubrusly M, Mannstadt M, Hruba M, Trinh MM, Silve C, et al. The renal PTH/PTHrP receptor is down-regulated in rats with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1994;45:605-11.
53. Friedman PA. PTH revisited. *Kidney Int Suppl.* 2004; (91):S13-9.
54. Bover J, Jara A, Trinidad P, Rodriguez M, Felsenfeld AJ. Dynamics of skeletal resistance to parathyroid hormone in the rat: effect of renal failure and dietary phosphorus. *Bone.* 1999;25:279-85.
55. Berdud I, Martin-Malo A, Almaden Y, Tallon S, Concepcion MT, Torres A, et al. Abnormal calcaemic response to PTH in the uraemic rat without secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:1292-8.
56. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Jüppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int.* 2003;64:2272-9.
57. Ritz E, Seidel A, Ramisch H, Szabo A, Bouillon R. Attenuated rise of 1,25 (OH)2 vitamin D3 in response to parathyroid hormone in patients with incipient renal failure. *Nephron.* 1991;57:314-8.
58. Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary phosphorus regulates serumfibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3144-9.
59. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature.* 2006;444:770-4; Epub 2006 Oct 29.