



Efectos de una restricción de fósforo dietético en la producción de 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol) en pacientes con insuficiencia renal moderada

J. Amor, N. Aresté, T. Cambil*, F. de la Prada, C. Jarava, M. Salgueira, M. C. Páez, R. Sánchez-Palencia y A. Palma

Servicio de Nefrología y *Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

RESUMEN

El déficit de calcitriol y la retención de fósforo son dos mecanismos fundamentales en la patogenia del hiperparatiroidismo renal.

En la insuficiencia renal (IR) moderada el papel del fósforo parece significativo a pesar de encontrarse en niveles séricos normales.

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto sobre los niveles de calcitriol de una restricción de fósforo en la dieta, en pacientes con IR moderada.

Se seleccionaron 25 pacientes y completaron el estudio 21 (7 mujeres y 14 hombres), con edad media de $61,7 \pm 15$ años. El filtrado glomerular corregido (FG) fue de $51,4 \pm 14$ ml/m. Realizaron una dieta con restricción del fósforo (aproximadamente 700 mg/día) durante 30 días.

Fueron analizados los niveles de 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol), de hormona paratiroidea intacta (PTH), de 25(OH)D₃, calcio, fósforo, creatinina, urea y albúmina séricas. Igualmente se determinaron el cociente calcio/creatinina y fósforo/creatinina urinarios y la reabsorción tubular de fosfato (RTP).

Se obtuvieron los siguientes resultados tras la dieta: los niveles de PTH descendieron significativamente ($81,3 \pm 35$ frente a 71 ± 39 pg/ml, $p < 0,05$); los niveles de calcitriol se elevaron significativamente ($22,4 \pm 4,4$ frente a $33,4 \pm 7,5$ pg/ml); los niveles de 25(OH)D₃ no sufrieron variación significativa; se obtuvo una correlación significativa entre los valores basales de calcitriol y los obtenidos tras finalizar la dieta ($r = 0,49$; $p < 0,05$).

Nuestros pacientes con IR moderada presentan valores elevados de PTH y valores de calcitriol en el rango inferior de la normalidad. La dieta baja en fósforo elevó los niveles de calcitriol de forma marcada y descendió los niveles de PTH, sin llegar al rango normal. Los niveles superiores de calcitriol conseguidos en IR moderada con un fácil cambio en la dieta, pueden ser útiles en la prevención del hiperparatiroidismo secundario y probablemente de otros trastornos presentes en la IR.

Palabras clave: *Calcitriol. Hormona paratiroidea. Fósforo. Dieta. Insuficiencia renal moderada.*

Recibido: 27-V-99.

En versión definitiva: 5-X-99.

Aceptado: 11-X-99.

Correspondencia: Dr. Javier Amor Sánchez
Avda. Manuel Siurot, 3, bq. 4, 1º, 2ª pta.
41013 Sevilla

CALCITRIOL LEVELS IN MODERATE RENAL INSUFFICIENCY (RI) AFTER DIETARY PHOSPHORUS RESTRICTION

SUMMARY

Calcitriol deficiency and phosphate retention are two main factors in the pathogenesis of renal hyperparathyroidism.

In spite of normal serum levels, phosphate may have an important role even in moderate RI.

The aim of this study was to evaluate the effect of dietary phosphorus restriction on serum levels of calcitriol in patients with moderate RI.

We studied 21 patients (7 F/14 M); mean age 61.7 ± 15 years old; corrected creatinine clearance 51.4 ± 14 ml/m. Serum PTH, calcitriol $25(\text{OH})\text{D}_3$, calcium, phosphorus and urinary excretion of calcium and phosphorus were measured before and after 30 days on phosphorus restricted diet (700 mg/day).

Results:

	Basal	30 days after P restricted diet	p
PTH (pg/ml)	81.3 ± 35	71 ± 39	< 0.05
Calcitriol (pg/ml)	22.4 ± 4.4	33.4 ± 7.5	< 0.01
$25(\text{OH})\text{D}_3$ (ng/ml)	17.9 ± 11.8	17.1 ± 8.7	NS
Urinary P/creatinine	0.7 ± 0.21	0.56 ± 0.15	< 0.01

Conclusions: Our patients with moderate RI have elevated serum levels of PTH while calcitriol was in the lower normal range. Dietary phosphorus restriction resulted in a significant decrease in PTH levels and a significant increase in serum calcitriol concentrations. The levels of $25(\text{OH})\text{D}_3$ did not change in this study.

Key words: **Parathyroid hormone. Calcitriol. Phosphorus. Diet. Moderate renal insufficiency.**

INTRODUCCIÓN

El déficit de $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ (calcitriol) es uno de los factores principales en la patogenia de la osteodistrofia renal. Su descenso produce un aumento de la producción y secreción de la hormona paratiroidea (PTH).

En la insuficiencia renal (IR) avanzada se encuentran niveles de calcitriol muy descendidos. En estadios tempranos del fallo renal suelen encontrarse aumento de los niveles de PTH y niveles normales de calcitriol. Aunque el déficit de calcitriol no parece ser el factor iniciador del hiperparatiroidismo urémico¹, su déficit es primordial en la perpetuación del mismo.

Uno de los factores que afectan al secreción de PTH y del calcitriol, en la IR, es el fósforo sérico². En estadios avanzados la hiperfosforemia es común. En estadios tempranos suelen encontrarse niveles séricos normales, sin embargo éste puede jugar un papel en la génesis del hiperparatiroidismo. En este sentido se ha demostrado cómo cambios dietéticos

del fósforo modifican los niveles de calcitriol y secundariamente de los PTH³⁻⁵. El efecto del fósforo sobre la PTH es también directo según recientes estudios experimentales. En estos estudios se ha demostrado cómo un aumento del fósforo extracelular produce un aumento de la síntesis de PTH por la célula paratiroidea⁶.

En la IR moderada los niveles de calcitriol son influenciados por la PTH y la ingesta de fósforo. La restricción de fósforo en la dieta estimula la síntesis renal de calcitriol³. Por otra parte, estudios en animales muestran cómo el incremento ya existente de la PTH representa un estímulo para la síntesis de calcitriol⁷. Sin la acción de la PTH, los niveles de calcitriol serían inferiores a los hallados, incluso deficitarios. Por ello algunos autores proponen el uso terapéutico de suplementos de vitamina D desde el inicio de la IR⁸, aunque también se ha descrito que este tratamiento precoz con vitamina D podría ser deletéreo para la función renal⁹.

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de una dieta con restricción del fósforo en la producción de calcitriol y su influencia en otros marcadores del metabolismo mineral en pacientes con IR moderada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una selección inicial de 25 pacientes con IR moderada. El filtrado glomerular (FG) estuvo de 30 a 75 ml/m. Se incluyeron pacientes de forma aleatoria de la consulta general de Nefrología. Se excluyeron pacientes con diabetes mellitus, hepatopatías, síndrome nefrótico, en tratamiento con anti-convulsivantes y con corticoides.

El estudio fue completado por 21 pacientes de los 25 que lo iniciaron (14 hombres y 7 mujeres). La etiología de la IR fue nefropatía intersticial: 9 pacientes, glomerulonefritis crónica: 7, y nefroangio-esclerosis: 5 casos. Edad media: $61,7 \pm 15$ años con FG medio de $51,4 \pm 14$ ml/m.

La restricción dietética del fósforo se consiguió reduciendo el contenido proteico de la dieta, con reducción de los productos lácteos, reducción de alimentos ricos en fósforo y con exclusión de alimentos con alto contenido en fósforo. Los pacientes recibieron 7 menús con indicaciones de las cantidades de alimentos y unas instrucciones de la forma de prepararlos. Los pacientes se mantuvieron 30 días con ese esquema dietético. Se realizó una encuesta dietética antes y después del estudio. Los menús contenían aproximadamente 700 mg de fósforo, 600 mg de calcio y 0,7 g/kg/24 horas de proteínas. El valor calórico fue de unas 1.700 Kcalorías/día.

Se realizaron determinaciones de diversos parámetros bioquímicos antes del estudio y a los 30 días.

Se determinaron en sangre los valores de calcio, fósforo, albúmina, urea, creatinina mediante auto-analizador, en orina: calciuria, fosfaturia y creatinina mediante técnicas rutinarias.

Los niveles de 25(OH)D3 se realizaron por radioinmunoanálisis (RIA) (Inmunonuclear Corporation, Stillwater, Minnesota USA). El rango normal fue de 9 a 45 ng/ml. Los niveles de PTH intacta se determinaron por RIA mediante un ensayo inmunoradiométrico (anticuerpo Allegro; Nichols Institute, San Juan Capistrano C.A., USA). El coeficiente de variación intra e interensayo fue inferior al 10%. El rango normal es de 10 a 65 pg/ml. El calcitriol se ha determinado por RIA mediante el método IDS-Gamma B (Boldon, Tyne and Wear, UK). El coeficiente de variación intra e interensayo fue del 6% y del 9%, respectivamente. El rango normal del ensayo es de 20 a 45 pg/m.

Los resultados de las distintas variables se expresan como media \pm desviación estándar. Se usó el test no paramétrico de Wilcoxon para comparar los resultados antes y después de la dieta, y se realizó test de correlación entre todas las variables.

RESULTADOS

Los resultados basales de las variables estudiadas en la población al comienzo del estudio se enumeran a continuación:

- Creatinina sérica: $1,9 \pm 0,6$ mg% (rango normal: 0,7-1,5).

- PTHi: 81 ± 35 pg/ml (rango normal: 10-65); 13 pacientes (62%) tenían el valor elevado.

- Calcitriol: $22,4 \pm 4,4$ pg/ml (rango normal: 20-45); 7 pacientes (33,3%) tenían valor inferior al normal y 8 más en el límite inferior de la normalidad (38%).

- 25(OH)D3: $17,9 \pm 11,8$ ng/ml (9-45 rango normal).

- El calcio y el fósforo séricos fueron normales. Calcio: $9,6 \pm 0,5$ mg% (rango normal: 8,5-10,5); fósforo: $3,3 \pm 0,5$ mg% (rango normal: 2,5-4,5).

- Urea: $70,2 \pm 25$ mg% (rango normal: 20-50).

- El índice fósforo/creatinina urinario (P/Cr U) fue utilizado para evaluar el cumplimiento de la dieta (tabla I). Los 4 pacientes eliminados no mostraron descenso de este índice.

- La PTH descendió significativamente tras la dieta (fig. 1), no alcanzándose el rango normal. El 71% de los pacientes mostró descenso de los niveles de PTH.

- El nivel medio de calcitriol se elevó significativamente tras la dieta (fig. 2). Los 21 pacientes mostraron un aumento en sus niveles. No se obtuvo una correlación significativa entre los niveles de PTH y calcitriol, ni entre el índice P/Cr U y las dos variables ni antes ni después de la dieta.

Tabla I. Resultados de otros parámetros estudiados

	Basal	Tras dieta	p
25(OH)D3 (ng/ml)	$17,9 \pm 11,8$	$17,1 \pm 8,7$	NS
Ca/Cr U	$0,06 \pm 0,04$	$0,07 \pm 0,04$	< 0,05
RTP (%)	$58,7 \pm 15,5$	$63,1 \pm 14,7$	< 0,05
P/Cr U	$0,7 \pm 0,21$	$0,56 \pm 0,15$	< 0,01
Albúmina	$4,7 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,5$	NS
Calcio (mg%)	$9,6 \pm 0,5$	$9,6 \pm 0,4$	NS
Creatinina (mg%)	$1,9 \pm 0,6$	$2 \pm 0,5$	NS
Fósforo (mg%)	$3,3 \pm 0,5$	$3,3 \pm 0,5$	NS
Urea (mg%)	$70,2 \pm 25,2$	$67,4 \pm 21,6$	NS

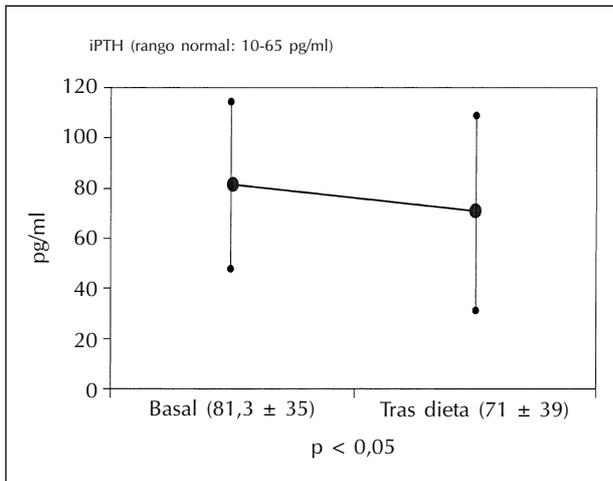


Fig. 1.—Niveles de hormona paratiroidea intacta (iPTH) antes y después de la dieta.

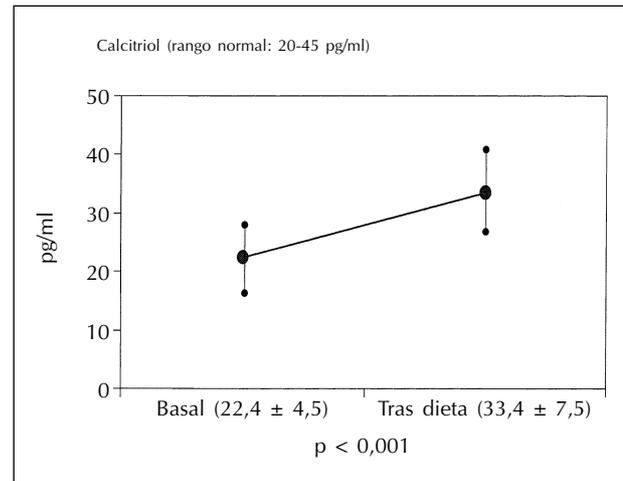


Fig. 2.—Niveles de calcitriol antes y después de la dieta.

– Se dividieron los pacientes en dos grupos según el FG: 1º con IR incipiente (FG: 46-73 ml/m) y 2º con IR media (FG: 30-45 ml/m). Se observó un mayor aumento del nivel de calcitriol en el grupo con mayor FG. Grupo 1º, calcitriol basal: 20 ± 2, tras dieta: 30 ± 7 pg/ml, $p < 0,01$. Grupo 2º, calcitriol basal: 22 ± 7, tras dieta: 36 ± 7, $p < 0,01$.

– Se obtuvo una correlación significativa entre el nivel basal de calcitriol y el que se obtuvo tras la dieta ($r = 0,49$; $p < 0,05$).

– En la tabla I se muestran los resultados de los restantes parámetros estudiados.

– El nivel basal de 25(OH)D3, que estaba en el rango normal, no sufrió variación tras el período de estudio. Los niveles de 25(OH)D3 y de calcitriol no se correlacionaron significativamente.

– El cociente calcio/creatinina (Ca/Cr U) aumentó significativamente tras la dieta, como expresión de un aumento de la calciuria. La calciuria fue en todos los casos inferior a 200 mg/24 h. La reabsorción tubular de fosfato (RTP) que se mostró ligeramente descendida en el análisis basal, aumentó significativamente tras la dieta. Los niveles de calcio, albúmina, fósforo, creatinina y urea séricos no mostraron variación significativa durante el estudio.

DISCUSIÓN

Nuestros pacientes muestran un nivel basal de PTH elevado con niveles medios de calcitriol en el límite inferior de la normalidad, con un porcentaje importante de ellos con valor descendido. Dado que la PTH estimula la síntesis renal de calcitriol en estos

estadios¹⁰, podemos considerar la existencia de un déficit relativo de calcitriol desde el principio de la IR. Tras la restricción del fósforo en la dieta observamos una elevación significativa de los niveles de calcitriol como en estudios previos¹¹, acercándose a los niveles que se han descrito en los sujetos sanos. Se ha observado cómo los niveles de calcitriol son superiores en sujetos sanos que en pacientes con insuficiencia renal leve estando ambos en el rango considerado normal⁸. Igualmente se ha observado que los niveles de calcitriol fueron superiores en sujetos sanos que en pacientes con nefropatías con función renal normal¹. Si en la IR moderada se consigue un nivel superior de calcitriol creemos que se podrá prevenir, al menos parcialmente, la hipersecreción de PTH.

Un nivel adecuado de calcitriol es importante a nivel óseo, produciendo una correcta organización y mineralización de la matriz ósea¹². Un exceso de calcitriol puede ser deletéreo pudiendo inhibir la proliferación celular ósea y conducir a la enfermedad ósea adinámica¹³. En nuestros pacientes los niveles conseguidos son próximos a los descritos en sujetos sanos y ninguno estuvo por encima del rango normal.

Tras el período de estudio de un mes observamos cómo los niveles de PTH descendieron significativamente, aunque no se consiguió una normalización completa. En estudios previos igualmente se ha descrito un descenso significativo de la PTH⁵. Este descenso se produce por mecanismos indirectos y como se ha descrito más recientemente, también directos sobre la glándula paratiroidea⁶. Entre los mecanismos indirectos el aumento de la síntesis de calcitriol tras una dieta baja en fósforo es importante. El nivel

superior de calcitriol inhibe la transcripción genética de la hormona paratiroidea¹⁴. Al mismo tiempo un nivel superior del calcitriol aumenta la expresión del receptor nuclear para vitamina D en la célula paratiroidea¹⁵, aumentando su efecto inhibitor.

Cuando dividimos a los pacientes en dos grupos, se observó una elevación más marcada de los niveles de calcitriol en los pacientes del grupo con mayor FG. Además se obtuvo una correlación significativa entre los niveles basales de calcitriol y los obtenidos tras la dieta. Podríamos deducir que los pacientes con mayor destrucción nefronal tienen menor reserva para sintetizar calcitriol^{4,7,10}.

Los niveles de 25(OH)D3 que en la mayoría de los pacientes se encontraban en el rango normal no sufrieron variación durante el estudio. Los niveles de 25(OH)D3 no se correlacionaron con los de 1,25(OH)2D3. En otros estudios se ha descrito una buena correlación entre ambos, indicando que el nivel de calcitriol depende de los del sustrato 25(OH)D3¹⁶. En la IR moderada creemos que el 25(OH)D3 no juega un papel relevante en la génesis de la osteodistrofia renal, al menos en nuestro medio.

Los niveles de calcio y fósforo séricos no se modificaron tras la dieta, aunque sí aumentó el cociente calcio/creatinina urinario, expresión de un aumento de la calciuria, que de todas formas estuvo en el rango normal. Este aumento de calciuria se ha observado en estudios previos. Tras una dieta baja en fósforo se produce un aumento de la absorción intestinal del calcio¹⁷. Puede ser secundaria al aumento del calcitriol, pero se han propuesto mecanismos directos^{18,19}. Los efectos deletéreos sobre la función renal descritos en estudios en los que se administró calcitriol, se asociaron a hipercalciuria⁹ y esto no ocurrió en ninguno de nuestros pacientes.

La RTP aumentó significativamente tras la dieta. En la IR leve, un descenso del contenido corporal total de fósforo se sigue de un aumento del transporte tubular del mismo⁴. En la IR leve existe una disminución de la RTP, en parte como resultado del aumento de PTH existente y por otros factores.

Se han propuesto mecanismos directos renales que expliquen el cambio en la RTP. En estudios animales se ha observado cómo la restricción de fósforo dietético se sigue de un incremento de las proteínas transportadas del fósforo a nivel del borde en cepillo del túbulo proximal. Se produce un aumento de la reabsorción, un «tráfico» aumentado del fósforo por el citoplasma y un aumento del transporte basolateral²⁰⁻²². Como consecuencia se produce un descenso del contenido intracelular y mitocondrial de fósforo. El fósforo a nivel mitocondrial tiene un carácter inhibitorio sobre la producción de calcitriol²³, por lo que esta disminución intracelular con-

duce a un aumento de su síntesis. Otros componentes del suero urémico actúan de forma similar inhibiendo la síntesis renal de calcitriol (ácido guanidín succínico y ácido úrico)²⁴.

Por último hay que señalar otras ventajas que puede producir la presencia de unos niveles de calcitriol superiores en la IR. La administración de calcitriol en estudios experimentales mostró un efecto antiproliferativo renal mediado por un descenso en la expresión del factor de crecimiento transformador beta (TGF-beta); se observó un descenso en el volumen glomerular, un descenso del número de células mesangiales y un claro descenso de la glomerulosclerosis en los animales tratados. Este estudio propone un efecto «nefrotector» para el calcitriol, pudiendo atenuar la progresión del fallo renal²⁵.

En otros estudios se ha mostrado cómo el calcitriol ejerce una acción normalizadora de la producción excesiva por las células mononucleares de interleuquina 1 beta (IL-1beta) y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) que se observa en la uremia. Este exceso de producción se considera nocivo a nivel óseo y extraóseo²⁶⁻²⁸.

Otros efectos producidos por el calcitriol fueron: mejoría funcional del receptor para la vitamina D en varios tejidos como paratiroides, hueso, intestino y páncreas¹⁵. Mejoría del metabolismo lipídico; la vitamina D3 suprime el exceso de acumulación de lipoproteínas en los macrófagos; un acúmulo de éstos en el espacio subendotelial se considera uno de los acontecimientos iniciales en la aterogénesis urémica²⁹. Mejoría en la secreción de insulina, corrigiéndose la tolerancia a la glucosa que se observa en la uremia³⁰. Mejoría del transporte intestinal del calcio; en un estudio en animales urémicos, una dieta baja en fósforo se siguió de un aumento del calcitriol, de una mejoría funcional y estructural de las microvellosidades intestinales y de un aumento de las proteínas transportadoras del calcio en la célula intestinal. Sólo la dieta baja en fósforo, antes de observarse la elevación del nivel de calcitriol ya produjo un aumento del transporte intestinal de calcio¹⁸.

En resumen, una restricción moderada del fósforo dietético ha producido una mejoría de los niveles de calcitriol sérico, consiguiéndose un nivel similar al que presentan los sujetos sanos. Igualmente se obtiene un descenso de los niveles de hormona paratiroidea cercano al rango normal. Para ello no fue necesario añadir suplementos de calcio como se hizo en otro estudio reciente³¹.

Esta dieta representa una maniobra terapéutica fácil y sin coste alguno en la prevención precoz del hiperparatiroidismo secundario urémico con probables efectos beneficiosos en otros trastornos presentes en la IR.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido subvencionado con una Beca de Investigación de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (referencia: 193/96).

Queremos expresar nuestro agradecimiento al Dr. Marino Rodríguez, Coordinador de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, por la orientación prestada en la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Martínez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F: A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 22-28, 1996.
- Rodríguez M: Etiopatogenia del hiperparatiroidismo secundario: factores que afectan a la producción de PTH. *Nefrología* 15 (Supl. 1): 25-30, 1995.
- Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC Jr.: Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxy vitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 73: 1580-1589, 1984.
- Ritz E, Seidel A, Ramisch H, Szabo A, Bouillon R: Attenuated rise of 1,25(OH)₂D₃ in response to parathyroid hormone in patients with incipient renal failure. *Nephron* 57: 314-318, 1991.
- López-Hilker S, Dusso AS, Rapp NS, Martin KJ, Slatopolsky E: Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 250: F432-F437, 1990.
- Alamadén Y, Canalejo A, Hernández A, Ballesteros E, García-Navarro S, Torres A, Rodríguez M: Direct effect of phosphorus on parathyroid hormone secretion from whole rat parathyroid glands *in vitro*. *J Bone Miner Res* 11: 970-976, 1996.
- Tallón S, Berdud I, Hernández A, Concepción MT, Almadén Y, Torres A, Martín-Malo A, Felselend AJ, Aljama P, Rodríguez M: Relative effect of PTH and dietary phosphorus on calcitriol production in normal and azotemic rats. *Kidney Int* 49: 1441-1446, 1996.
- 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* 6: 162-169, 1991.
- Christiansen C, Rodbro P, Christiansen MS, Hartnck B, Transbol I: Deterioration of renal function during treatment of chronic renal failure with 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Lancet* ii: 700-703, 1978.
- Prince RL, Hutchinson BG, Kent JC, Retallack RW: Calcitriol deficiency with retained synthetic reserve in chronic renal failure. *Kidney Int* 33: 722-728, 1988.
- Portale AA, Halloran BP, Morris RC Jr.: Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest* 83: 1494-1499, 1989.
- Owen TA, Aronow MA, Barone LM, Bettencourt B, Stein FS, Lian JB: Pleiotropic effects of vitamin D on osteoblast gene expression are related to the proliferative and differentiated state of the bone cell phenotype: dependency upon basal levels of gene expression, duration of exposure and bone matrix competency in normal rat osteoblastic cultures. *Endocrinology* 128: 1496-1504, 1991.
- Goodman WG, Ramírez JS, Belin T: Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 46: 1160-1166, 1994.
- Silver J, Moallen E, Kilav R, Epstein E, Sela A, Naveh-Many T: New insights into regulation of parathyroid hormone synthesis and secretion in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 2-5, 1996.
- Kumar R: Abnormalities of the vitamin D receptor in uremia. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 6-10, 1996.
- Locascio V, Adani S, Galvanini G, Ferrari M, Cominacini L, Tartarotti D: Substrate-product relation of 1-hydroxylase activity in primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 313: 1123-1125, 1985.
- Llach F, Massry SG: On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 601-606, 1985.
- Imanishi Y, Koyama H, Inaba M, Okuno S, Nishizawa Y, Morii H, Otani S: Phosphorus intake regulates intestinal function on polyamine metabolism in uremia. *Kidney Int* 49: 499-505, 1996.
- Adler AJ, Berlyne GM: Phosphate retention and the genesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 6: 417-421, 1986.
- Lötscher M, Wilson P, Nguyen S, Kaissling B, Biber J, Murer H, Levi M: New aspects of adaptation of rat renal Na-Pi cotransporter to alterations in dietary phosphate. *Kidney Int* 49: 1012-1018, 1996.
- Lafont F, Burkard JK, Simons K: Involvement of microtubule motors in basolateral and apical transport in kidney cells. *Nature* 372: 801-803, 1994.
- Keusch I, Traebert M, Lötscher M, Kaissling B, Murer H, Biber J: Parathyroid hormone and dietary phosphate provoke a lysosomal routing of the proximal tubular Na/Pi-cotransporter type II. *Kidney Int* 54: 1224-1232, 1998.
- Portale AA, Holloran BP, Murphy MM, Morris RC Jr.: Oral intake of phosphorus can determine the serum concentration of 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ by determining its production rate in humans. *J Clin Invest* 77: 7-12, 1986.
- Hsu CH, Patel SR, Young EW, Vanholder R: The biological action of calcitriol in renal failure. *Kidney Int* 46: 605-612, 1994.
- Schwartz U, Amann K, Orth SR, Simonaviciene A, Wessels S, Ritz E: Effect of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ on glomerulosclerosis in subtotaly nephrectomized rats. *Kidney Int* 53: 1696-1705, 1998.
- Hruska KA, Teitelbaum SL: Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 333: 166-174, 1995.
- Tsukamoto Y, Nagaba Y, Izumida I, Morishita T, Saitoh M: Comparison of effects of calcitriol and calcium carbonate on secretion of interleukin-1 β and tumour necrosis factor- α by uremic peripheral blood mononuclear cells. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 15-21, 1996.
- Panichi V, De Pietro S, Andreini B, Bianchi AM, Migliori M, Taccola D, Giovannini L, Tetta C, Palla R: Calcitriol modulates *in vivo* and *in vitro* cytokine production: a role for intracellular calcium. *Kidney Int* 54: 1463-1469, 1998.
- Nishizawa Y, Shogi T, Kawasahi T, Morii H: Atherosclerosis in uremia: possible roles of hyperparathyroidism and intermediate density lipoprotein accumulation. *Kidney Int* 52 (Supl. 62): 590-592, 1997.
- Mak RHK: 1,25 dihydroxyvitamin D₃ corrects insulin and lipid abnormalities in uremia. *Kidney Int* 53: 1353-1357, 1998.
- Martínez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F: The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 29: 496-502, 1997.