

IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO RENALE: FISIOPATOLOGIA, DIAGNOSI E TRATTAMENTO*

W. YAPHÉ, DVM
S. DRU FORRESTER, DVM, MS
Cornell University

Riassunto

Nei piccoli animali, l'iperparatiroidismo secondario renale spesso accompagna gli stati di insufficienza renale cronica e può essere all'origine di manifestazioni cliniche quali osteodistrofia renale, calcificazione dei tessuti molli, anemia, intolleranza al glucosio e segni neurologici. La diagnosi è basata sulla presenza di insufficienza renale cronica associata a livelli sierici elevati di paratormone intatto. Le possibilità terapeutiche disponibili per il trattamento della condizione comprendono le modificazioni della dieta (diete a basso tenore di proteine e fosforo) e l'uso di leganti intestinali del fosforo. Nell'uomo si è rivelata vantaggiosa l'integrazione orale di calcitriolo, la cui utilizzazione nei piccoli animali è attualmente oggetto di ricerche.

Negli animali l'iperparatiroidismo secondario renale consegue ad alterazioni dell'omeostasi minerale associate a disfunzioni dell'organo e a ridotta sintesi locale di calcitriolo (indicato anche come vitamina D₃ attiva, 1,25 (OH)₂D₃ e 1,25-diidrossicolecalciferolo). Le manifestazioni cliniche dell'iperparatiroidismo secondario renale comprendono fenomeni di osteodistrofia renale, calcificazione dei tessuti molli, anemia e segni neurologici. La diagnosi della condizione è basata sulla presenza di livelli elevati di ormone paratiroideo (PTH) integro e di uno stato di insufficienza renale cronica, benché l'innalzamento dei livelli dell'ormone si possa riscontrare anche in soggetti con insufficienza renale in stadio precoce (precedente alla comparsa di iperfosfatemia). Le misure terapeutiche attualmente disponibili per il trattamento dell'affezione prevedono la modificazione della dieta e l'uso di sostanze in grado di legare il fosforo a livello intestinale. Nei pazienti umani colpiti da iperparatiroidismo renale secon-

dario si è rivelata utile l'integrazione orale di calcitriolo e studi attualmente in corso suggeriscono che lo sarebbe altrettanto nei piccoli animali.

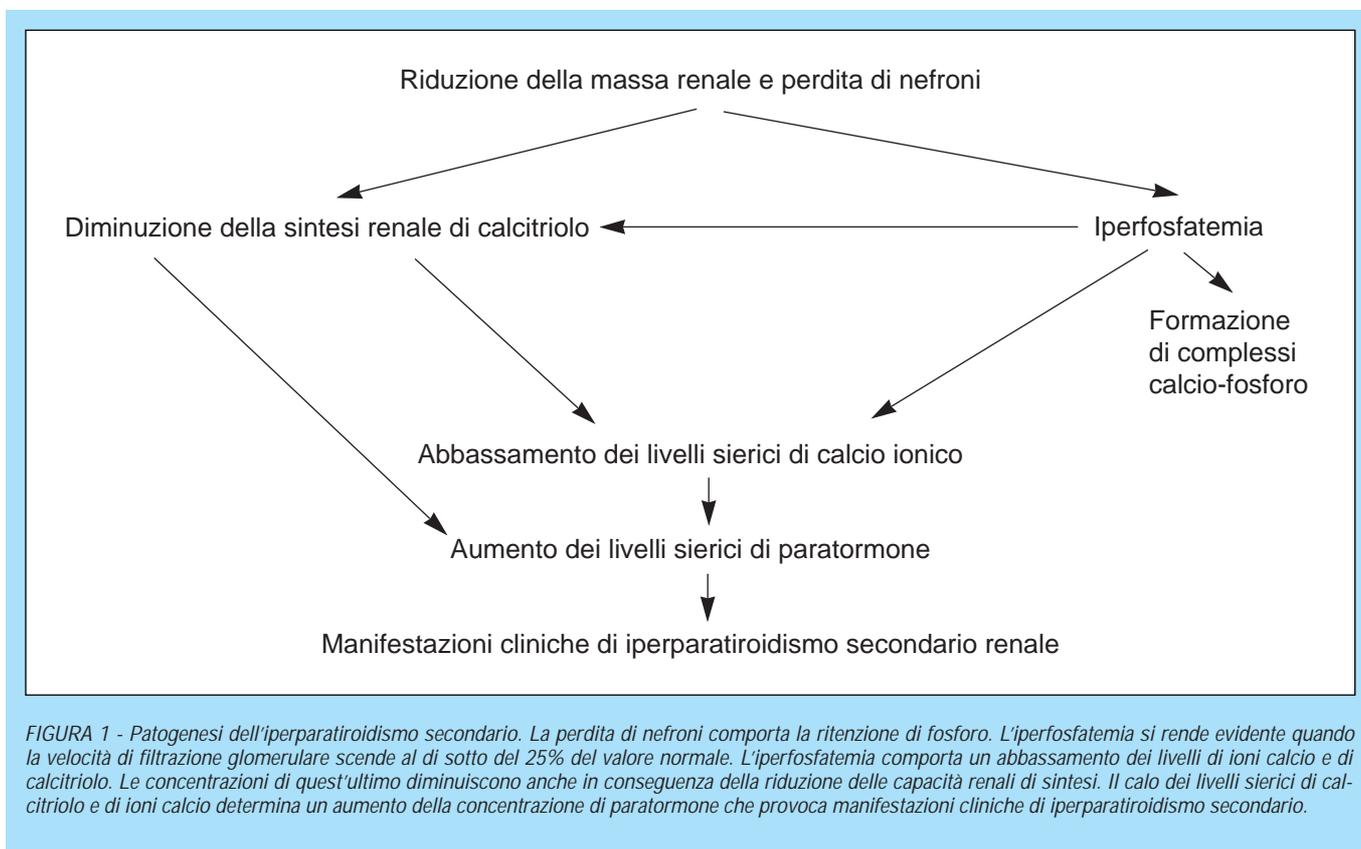
FISIOPATOLOGIA

Alcune importanti alterazioni dell'omeostasi minerale conseguono a disfunzioni dell'attività renale e comprendono innalzamento della fosfatemia, diminuzione dei livelli sierici degli ioni calcio, resistenza scheletrica agli effetti calcemici dell'ormone paratiroideo, sintesi ridotta di calcitriolo e alterazione della soglia di secrezione di PTH. Queste alterazioni comportano un aumento dei livelli sierici dell'ormone (condizione definita iperparatiroidismo secondario renale) (Fig. 1).

Iperfosfatemia. La perdita progressiva di nefroni provoca la ritenzione di fosforo.¹ Pertanto, con il diminuire della velocità di filtrazione glomerulare, la quantità di fosforo eliminato nelle urine da ogni singolo nefrone deve aumentare per mantenere l'omeostasi. Questo meccanismo di adattamento è mediato principalmente da una più intensa attività dell'ormone paratiroideo, che inibisce il riassorbimento renale del fosforo a livello dei nefroni residui.² Le condizioni di ridotto riassorbimento del fosforo, alterato metabolismo del fosforo e del calcio ed aumento dei livelli di ormone paratiroideo si verificano negli stadi precoci dell'insufficienza renale, prima che si sviluppi l'iperfosfatemia.^{2,4} È raro che quest'ultima si renda evidente fino a quando la velocità di filtrazione glomerulare non scende al di sotto del 25% del valore normale.^{2,3} L'aumento dei livelli sierici di fosforo comporta una riduzione della sintesi di calcitriolo⁵ e un calo dei livelli di ioni calcio.^{4,6}

Ipocalcemia. Nei soggetti con insufficienza renale, l'ipocalcemia consegue a riduzione della produzione di calcitriolo,⁴ resistenza scheletrica agli effetti calcemici dell'ormone paratiroideo⁴ e iperfosfatemia.^{4,7} Quest'ultima provoca la formazione di complessi calcio-fosforo^{4,7} e produce una corrispondente diminuzione dei livelli sierici degli ioni calcio⁴ con stimolazione della secrezione di ormone paratiroideo.^{4,6} Nei soggetti con disfunzioni renali è importante valutare sia i livelli di ione calcio che la calcemia totale

* Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 16, N. 2, febbraio 1994, 173. Con l'autorizzazione dell'Editore.



poiché quest'ultima può non riflettere le alterazioni a carico dei primi.^{8,9}

Riduzione della produzione di calcitriolo. Il calcitriolo ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) viene prodotto a livello dei tubuli renali prossimali per conversione del $25(\text{OH})\text{D}_3$ in $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ad opera dell'enzima 1 alfa-idrossilasi dotato di elevata precisione.¹⁰ L'attività di questo enzima è stimolata dall'ormone paratiroideo e dalla presenza di bassi livelli di calcio e di fosforo¹¹ ed è inibita dal calcitriolo^{10,11} e dall'iperfosfemia.¹²

Gli organi bersaglio del calcitriolo sono rappresentati da paratiroidi, reni, tratto gastroenterico e ossa. L'aumento della concentrazione sierica del calcitriolo comporta l'inibizione della sintesi di ormone paratiroideo nelle paratiroidi,^{10,13,14} aumenta l'assorbimento del calcio a livello renale, intensifica l'attività della pompa del calcio a livello gastrointestinale¹⁵ e facilita l'assorbimento di quest'ultimo e del fosforo a livello gastrointestinale e stimola il riassorbimento del calcio in ambito osseo, dove interagisce con l'ormone paratiroideo¹² (Tab. 1).

Con il progredire dell'insufficienza renale, i livelli di calcitriolo spesso scendono al di sotto dei valori normali⁶ a causa delle ridotte capacità di sintesi renale^{1,6} e per l'inibizione dell'1 alfa-idrossilasi provocata dall'iperfosfemia.^{5,12} La diminuzione dei livelli di calcitriolo induce la comparsa di ipocalcemia e l'innalzamento dei livelli sierici di ormone paratiroideo.

Iperparatiroidismo. Nei soggetti con insufficienza renale, l'aumento dei livelli di ormone paratiroideo è dovuto a cessazione del meccanismo di feedback negativo indotto dal calcitriolo sulle ghiandole paratiroidi, ridotta espressione dei recettori del calcitriolo,^{10,14} ipocalcemia¹² e alterazione della soglia di secrezione del PTH.⁷ In condizioni

normali, l'aumento della calcemia inibisce la secrezione di ormone paratiroideo attraverso un meccanismo di feedback; tuttavia, con il progredire dell'iperparatiroidismo secondario renale si verifica una maggiore resistenza alla soppressione di PTH indotta dal calcio.

Alla base dell'alterazione della soglia di secrezione si possono riconoscere diversi meccanismi, fra cui la riduzione della sensibilità delle ghiandole paratiroidi iperplastiche all'inibizione indotta dal calcio^{7,13} e la carenza di calcitriolo.⁷

La presenza di livelli elevati di PTH facilita l'assorbimento di calcio e fosforo a livello del tratto gastrointestinale, favorisce il riassorbimento di tali elementi dall'osso, aumenta il grado di riassorbimento del calcio e di escrezione del fosforo a livello renale e incrementa la produzione locale di calcitriolo⁵ (Tab. 1). Successivamente, la fosfemia e la calcemia rientrano nei valori normali, mentre i livelli di paratormone rimangono persistentemente elevati.^{2,4} Negli stadi avanzati dell'insufficienza renale, i livelli di calcio e fosforo non si normalizzano nonostante la persistenza di livelli elevati di PTH.⁴

Iperparatiroidismo terziario. L'iperparatiroidismo terziario consegue a quello secondario renale quando l'iperplasia della ghiandola paratiroide sia tale da impedire che l'innalzamento dei livelli di ioni calcio induca la completa soppressione della secrezione basale autonoma di PTH.^{1,4} Negli stadi avanzati dell'insufficienza renale può verificarsi una condizione di ipercalcemia a causa dell'iperparatiroidismo terziario e dell'alterazione della soglia di secrezione di PTH.^{1,3} L'ipercalcemia stimola la secrezione di calcitonina, che nei soggetti con insufficienza renale, riduce l'entità dello stato ipercalcemico indotto dall'ormone paratiroideo.¹⁶

Tabella 1
Effetti del calcitriolo e del paratormone sul metabolismo minerale

Organo	Calcitriolo	Ormone paratiroideo
Ghiandola paratiroide	Inibisce la sintesi di paratormone	
Osso	Agisce di concerto con il PTH per stimolare il riassorbimento di calcio	Facilita il riassorbimento di calcio e fosforo
Rene	Aumenta il riassorbimento di calcio; riduce la produzione di calcitriolo per inibizione del meccanismo di feed-back	Aumenta il riassorbimento del calcio, l'escrezione del fosforo e la produzione del calcitriolo
Intestino	Facilita l'assorbimento del calcio e del fosforo	Facilita l'assorbimento del calcio e del fosforo

SEGNI CLINICI

La presenza di elevati livelli ematici circolanti di ormone paratiroideo può indurre la comparsa di numerosi effetti collaterali negli individui con insufficienza renale. Le conseguenze dannose dell'iperparatiroidismo comprendono condizioni di osteodistrofia renale, calcificazione dei tessuti molli, anemia, sanguinamenti, intolleranza al glucosio, anomalie neurologiche, prurito, iperlipemia e impotenza.

Osteodistrofia renale. Il termine osteodistrofia renale si riferisce alle anomalie scheletriche che conseguono all'iperparatiroidismo secondario renale. Nei cani e nei gatti con insufficienza renale cronica, le manifestazioni cliniche della condizione vengono segnalate raramente e comprendono dolori ossei, fratture patologiche, perdita dei denti e sindrome della mandibola di gomma (Fig. 2). Nell'uomo, le anomalie istologiche a carico dell'apparato scheletrico provocate dalla più intensa attività del paratormone si sviluppano negli stadi precoci dell'insufficienza renale cronica.¹⁷ Nei pazienti umani con osteodistrofia renale i segni clinici possono mancare oppure possono essere rappresentati da debolezza muscolare, dolori ossei e, più raramente, fratture scheletriche.⁴

Si possono sviluppare vari tipi di osteodistrofia in base alla durata e al grado dell'iperparatiroidismo. L'osteite fibrosa è dovuta alla diminuzione della calcemia e all'aumento di attività del PTH.⁴ Le modificazioni istologiche comprendono osteoclastosi, maggiore riassorbimento osseo, fibrosi midollare e aumento della sostanza osteoide organizzata.¹³ Con il progredire dell'insufficienza renale si verifica lo sviluppo di osteomalacia che consegue al rallentamento dell'osteite fibrosa⁴ ed è caratterizzata da una riduzione del riassorbimento osseo e dall'aumento della sostanza osteoide lamellare.¹³ L'osteosclerosi compare negli stadi molto avanzati dell'iperparatiroidismo secondario renale, in cui prevalgono condizioni di ipercalcemia, iperfosfatemia e massiccio aumento dell'attività del paratormone.⁴

Calcificazione dei tessuti molli. I processi di calcificazione e necrosi dei tessuti molli possono essere provocati da livelli elevati di PTH.^{4,18} Quest'ultimo facilita l'ingresso del calcio nei tessuti e quando il prodotto $\text{Ca} \times \text{P}$ è superiore a 70 può avere luogo la calcificazione.⁴ I microcristalli si possono depositare in vari organi, fra cui cuore, polmoni e muscoli; inoltre, a livello delle pareti vasali e nei tessuti periarticolari è possibile riscontrare cristalli di



FIGURA 2 - Sindrome della mandibola di gomma in un cane con insufficienza renale cronica. (Per cortese concessione di Edward A. Falin, DVM, Department of Small Animal Clinical Sciences, Virginia-Maryland Regional College of Veterinary Medicine, Virginia Tech, Blacksburg, Virginia.)

idrossiapatite.⁴ Nell'uomo, le conseguenze della calcificazione dei tessuti molli comprendono riduzione della funzionalità cardiaca, alterazione della funzione polmonare (segnalata anche nel cane),¹⁹ calcificazioni della congiuntiva, cheratopatia nastriforme^{4,20} e necrosi ischemica della cute.⁴

Anemia. Nell'uomo e nel cane, l'innalzamento dei livelli di PTH può contribuire all'insorgenza dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica.^{18,20,21} Nella specie umana, l'osteodistrofia renale può provocare processi di fibrosi midollare con conseguente diminuzione dei precursori eritrocitari.²⁰ Inoltre, il paratormone può impedire la crescita delle colonie eritroidi²⁰ e abbreviare la vita degli eritrociti.²⁰ Nel cane, il PTH può esercitare un effetto negativo diretto su produzione, funzione o metabolismo dell'eritropoietina.²¹ La possibilità che l'ormone contribuisca ad accrescere la tendenza al sanguinamento, alterando la capacità di aggregazione piastrinica, è controversa.^{20,22}

Intolleranza al glucosio. Nei pazienti umani e nei cani affetti da uremia, l'eccesso di paratormone può alterare la secrezione insulinica,²⁰ contribuendo ad aggravare l'intolleranza al glucosio associata all'insufficienza renale cronica.^{20,23} Nei cani affetti dalla condizione, l'eccesso di PTH interferisce con la capacità delle cellule β degli isolotti pancreatici di aumentare in misura appropriata la secrezione insulinica.²³

Diete casalinghe a basso tenore di proteine e fosforo³¹ per cani e gatti con insufficienza renale cronica

Dieta per cani

115 g di carne di manzo macinata (normale)^a
1 uovo sodo di grandi dimensioni (50g)
2 tazze (350 g) di riso bollito senza sale
3 fette (75 g) di pane bianco sbriciolato
1 cucchiaino (5 g) di carbonato di calcio

Integratore bilanciato che soddisfi il fabbisogno minimo giornaliero vitaminico e oligominerale del cane.

Cuocere la carne mantenendo il grasso. Associare tutti gli ingredienti e mescolare accuratamente. Il composto risulterà alquanto asciutto e l'appetibilità potrà essere migliorata aggiungendo una piccola quantità di acqua (non latte). Quantità ottenuta = 595 g. Energia metabolizzabile (kcal/kg) = 289. Le calorie fornite dalla dieta derivano per il 17% dalle proteine, per il 30% dai lipidi e per il 53% dai carboidrati.

^a Non utilizzare carne magra tritata di spalla o girello.

Dieta per gatti

115 g di fegato
2 uova sode di grandi dimensioni (100 g)
2 tazze (350 g) di riso bollito senza sale
1 cucchiaio (15 g) di olio vegetale
1 cucchiaino (5 g) di carbonato di calcio

Integratore bilanciato che soddisfi il fabbisogno giornaliero vitaminico e oligominerale del gatto.

Tagliare a dadini e cuocere il fegato mantenendo il grasso. Unire tutti gli ingredienti e mescolare accuratamente. Il composto risulterà alquanto asciutto e l'appetibilità potrà essere migliorata aggiungendo una certa quantità di acqua (non latte). Quantità ottenuta = 595 g. Energia metabolizzabile (kcal/kg) = 341. Le proteine fornite derivano per il 21% dalle proteine, per il 35% dai lipidi e per il 44% dai carboidrati.

Altri effetti collaterali. Nei pazienti umani e nei cani con insufficienza renale cronica, gli innalzamenti dei livelli di paratormone possono indurre la comparsa di anomalie neurologiche che si manifestano con rallentamenti²⁰ e disturbi²⁴ dell'attività elettroencefalografica e diminuzione della velocità di conduzione a livello dei nervi periferici.²⁰ Altre manifestazioni sistemiche rilevate nell'uomo in relazione agli aumenti di paratormone comprendono prurito intenso, iperlipemia e impotenza (che si ritiene secondaria agli effetti esercitati dall'ormone sul sistema nervoso centrale e periferico).¹⁸

DIAGNOSI

La diagnosi di iperparatiroidismo secondario renale viene formulata in base alla presenza di insufficienza renale cronica (dimostrata dal profilo biochimico) e al concomitante innalzamento dei livelli sierici di PTH intatto. Quest'ultimo riscontro può essere rilevato anche negli stadi precoci dell'insufficienza renale, prima della comparsa di iperfosfatemia.²⁻⁴

Il paratormone viene sintetizzato a partire da precursori presenti nelle ghiandole paratiroidee da cui origina l'ormone intatto.⁴ Quest'ultimo, in ambito ghiandola e in periferia, viene ulteriormente scisso in frammenti PTH amino-terminali, frammenti PTH carbossi-terminali e frammenti PTH emi-molecolari.^{1,25} Il PTH intatto e i frammenti amino-terminali sono biologicamente attivi e posseggono emivita breve, mentre i frammenti carbossi-terminali e quelli emi-molecolari sono biologicamente inattivi e dotati di emivita più lunga.^{1,25}

Nei soggetti con insufficienza renale cronica, i test per la

misurazione dei frammenti PTH carbossi-terminali e di quelli PTH emi-molecolari non rispecchiano in modo accurato la funzionalità della ghiandola paratiroide.²⁰ Con il progredire della condizione, i livelli di PTH inattivo possono superare di gran lunga quelli della frazione biologicamente attiva,²⁰ poiché il metabolismo renale dei primi si riduce notevolmente.^{20,27} La misurazione del paratormone intatto riflette in modo più diretto la produzione dell'ormone da parte della ghiandola paratiroide⁸ e consente di stabilire i livelli della frazione attiva.²⁶ Una nuova tecnica immunoradiometrica a due sedi, il cui uso è stato recentemente convalidato nel cane²⁹, permette di rilevare il PTH intatto.²⁸ Il test è scarsamente sensibile agli innalzamenti fittizi che si verificano nel corso dell'insufficienza renale.²⁶

TRATTAMENTO

Il trattamento dell'iperparatiroidismo è basato sul controllo della nefropatia sottostante oltre che dei livelli sierici di calcio e di fosforo in modo da attenuare lo stimolo alla secrezione di PTH. Le possibilità terapeutiche comprendono i cambiamenti dietetici, la somministrazione di leganti intestinali del fosforo, l'integrazione con calcitriolo e la paratiroidectomia.

Modificazioni della dieta. Negli animali, i principi terapeutici fondamentali dell'iperparatiroidismo secondario renale comprendono le misure dietetiche e la somministrazione di leganti intestinali del fosforo. Alcune classi di alimenti sono particolarmente ricche di fosforo e il fosforo alimentare è strettamente correlato alla quantità di carne, prodotti caseari^{13,30} e di alcuni cereali contenuti nella dieta.³⁰ Nell'ambito di studi clinici condotti in cani ipera-

zotemici, limitando i fosfati nella dieta, proporzionalmente alla riduzione della velocità di filtrazione glomerulare, è stato possibile prevenire lo sviluppo di iperparatiroidismo secondario renale.¹³ In commercio sono disponibili formulazioni alimentari contenenti quantità moderatamente limitate di proteine e di fosforo. Una di queste diete per cani è caratterizzata da una più intensa riduzione dei livelli di proteine e fosforo. Per i soggetti che rifiutano di assumere le formulazioni commerciali, diverse diete casalinghe costituiscono ottime alternative.³¹ (vedi il riquadro).

Leganti intestinali del fosforo. Poiché l'assorbimento gastrointestinale del fosforo è molto efficace (il fosforo viene assorbito in percentuale compresa fra il 50% e l'80%), i leganti intestinali dell'elemento svolgono un ruolo importante nel controllo della fosfemia.³⁰ Queste sostanze agiscono localmente impedendo che l'elemento venga assorbito³⁰ e devono essere somministrate al momento del pasto mescolandole adeguatamente con l'alimento per ottenere la massima attività legante.^{3,30,32} I leganti del fosforo assumono particolare importanza nei soggetti trattati contemporaneamente con calcitriolo poiché questa vitamina facilita l'assorbimento intestinale sia del fosforo che del calcio.³ Le sostanze disponibili in commercio comprendono composti del magnesio (con capacità legante limitata),^{30,32} gel di alluminio e composti contenenti calcio. La costipazione rappresenta un effetto collaterale comune alla maggior parte dei leganti intestinali del fosforo (soprattutto al gel di alluminio).³

Nel cane e nel gatto si rivelano particolarmente utili i gel a base di idrossido e carbonato di alluminio. Nei pazienti umani con insufficienza renale cronica, l'uso a lungo termine dei composti dell'alluminio è associato al rischio di tossicità^{3,13,32} dovuta ad assorbimento significativo dell'elemento¹³ e a ridotta escrezione renale dello stesso.³ Nell'uomo vengono utilizzati con maggiore frequenza i composti del calcio. Questi ultimi legano il fosforo in modo efficace; tuttavia, l'ipercalcemia, che costituisce un effetto collaterale comune, spesso ne limita l'impiego.^{13,30} Il citrato e il carbonato di calcio sono in grado di legare i fosfati contenuti nella dieta in modo del tutto sovrapponibile.³³ Poiché l'acetato di calcio è dotato di maggiore efficacia rispetto al carbonato di calcio,^{3,13,30,32,34} è possibile utilizzare un dosaggio ridotto e diminuire l'ingestione di calcio elementare.^{34,35}

Integrazione di calcitriolo. Nell'uomo, l'integrazione con calcitriolo viene comunemente adottata nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario renale. Il calcitriolo blocca direttamente la secrezione di paratormone e accresce la sensibilità delle ghiandole paratiroidi ai livelli locali di ione calcio (normalizza la soglia di secrezione)³⁶ In ambito veterinario, è stata riconosciuta la possibile validità dell'integrazione di calcitriolo nel trattamento dei soggetti con iperparatiroidismo secondario renale e l'argomento è attualmente oggetto di ricerche.

Il calcitriolo è disponibile sotto forma di capsule di gelatina contenenti dosi di ormone pari a 0,25 µg e 0,50 µg. Nell'uomo vengono utilizzate sia le preparazioni per uso orale che quelle endovenose. In diversi studi è stato rilevato che queste ultime forniscono un effetto soppressivo più accentuato sulla secrezione di paratormone^{13,37,38} e i ricercatori hanno ipotizzato che questi preparati sarebbero in grado di rilasciare quantità maggiori di calcitriolo a

livello delle ghiandole paratiroidi.^{37,38} Il calcitriolo può essere somministrato seguendo una terapia discontinua (preparati per uso endovenoso) oppure su base giornaliera (preparati per uso orale o endovenoso). Nell'uomo si consigliano dosaggi orali compresi fra 0,14 e 1,5 µg al giorno,^{6,12,13,39} con una dose di attacco pari a 0,25 µg al giorno.¹² In uno studio recente, condotto per valutare gli effetti del calcitriolo nel trattamento dei cani uremici, i ricercatori hanno rilevato che i dosaggi necessari in questa specie sono significativamente inferiori a quelli adottati nell'uomo e che una dose orale compresa fra 1,5 e 3,5 nanogrammi/kg al giorno risolve efficacemente l'iperparatiroidismo secondario ad insufficienza renale cronica.⁴⁰ La dose utilizzata nei cani di piccola taglia e nei gatti corrisponde a circa un decimo della capsula di gelatina contenente il dosaggio più basso, che deve essere suddivisa accuratamente presso una farmacia.

Nei pazienti umani con insufficienza renale cronica, l'effetto collaterale più comune della somministrazione di calcitriolo è l'ipercalcemia^{13,39}; il sovradosaggio provoca fenomeni di calcificazione a carico dei tessuti molli e segni di tossicità da vitamina D. Inoltre, gli effetti tossici del calcitriolo vengono intensificati nei soggetti che assumono contemporaneamente terapie digitali,⁴¹ mentre l'attività del farmaco si riduce in quelli trattati con anticonvulsivanti.¹²

La somministrazione di calcitriolo è controindicata in presenza di ipercalcemia,⁴² tossicità da vitamina D⁴² ed iperfosfemia.¹³ In uno studio condotto per valutare l'integrazione di calcitriolo in 30 cani con insufficienza renale cronica, i ricercatori hanno sospeso la somministrazione della sostanza fino a quando i livelli sierici di fosforo non erano scesi al di sotto di 6 mg/dl.⁴⁰

Paratiroidectomia. La paratiroidectomia generalmente viene considerata quale ultima scelta terapeutica per il trattamento delle forme gravi di iperparatiroidismo secondario renale che non rispondono in modo soddisfacente alla terapia medica. Nell'uomo, questo tipo di intervento è indicato in presenza di ipercalcemia persistente, prurito intrattabile, calcificazione extrascheletrica progressiva, dolorabilità scheletrica e fratture, lesioni ischemiche estese o calcificate a carico dei tessuti molli.^{6,13}

Note sugli Autori

Quando il presente lavoro fu inviato per la pubblicazione, la Dr.ssa Yaphé era affiliata al Department of Clinical Sciences, New York State College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, New York. Attualmente, la Dr.ssa Yaphé è affiliata alla School of Veterinary Medicine, Ross University, Basseterre, St. Kitts, West Indies. Il Dr. Forrester è affiliato al Department of Small Animal Clinical Sciences, Virginia-Maryland Regional College of Veterinary Medicine, Virginia Tech, Blacksburg, Virginia. Il Dr. Forrester è Diplomate of the American College of Veterinary Internal Medicine.

Bibliografia

1. Goldsmith RS, Johnson WJ, Arnaud CD: The hyperparathyroidism of renal failure: Pathophysiology and treatment. *Clin Endocrinol Metabol* 3:305-321, 1974.

2. Bricker NS: Seminars in medicine. On the pathogenesis of the uremic state. *N Engl J Med* 286:1093-1099, 1972.
3. Coburn JW, Salusky IB: Editorials. Control of serum phosphorus in uremia. *N Engl J Med* 320:1140-1142, 1989.
4. Hanley DA, Sherwood LM: Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure pathophysiology and treatment. *Med Clin North Am* 62:1319-1339, 1978.
5. Mikiciuk MG, Thornhill JA: Control of parathyroid hormone in chronic renal failure. *Compend Contin Educ Pract Vet* 11(7):831-836, 1989.
6. Sitges-Serra A, Caralps-Riera A: Hyperparathyroidism associated with renal disease pathogenesis, natural history, and surgical treatment. *Surg Clin North Am* 67(2):359-377, 1987.
7. Lopez-Hilker S, Galceran T, Chan Y, et al: Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Clin Invest* 78:1097-1102, 1986.
8. Nachreiner RF, Refsal KR: The use of parathormone, ionized calcium and 25-hydroxyvitamin D assays to diagnose calcium disorders in dogs. *Proc 8th ACVIM Forum*:251-254, 1990.
9. Morton AR, Hercz G, Pei Y, Chan W: Hypercalcemia in dialysis patients: Comparison of diagnostic methods. *J Am Soc Nephrol* 1:579, 1990.
10. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW: Medical progress. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 320:980-991, 1989.
11. Breslau NA: Southwestern internal medicine conference: Normal and abnormal regulation of 1,25-(OH)₂D synthesis. *Am J Med Sci* 296:417-425, 1988.
12. Holick MF: Vitamin D and the kidney. *Kidney Int* 32:912-929, 1987.
13. Delmez JA, Slatopolsky E: Renal osteodystrophy: Pathogenesis and treatment. *The Kidney* 22:1-8, 1990.
14. Korkor AB: Reduced binding of [3H] 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N Engl J Med* 316:1573-1577, 1987.
15. Kumar R: Vitamin D metabolism and mechanism of calcium transport. *J Am Soc Nephrol* 1:30-42, 1990.
16. Torres A, Malo AM, Rodriguez M, et al: In renal failure calcitonin is stimulated at normal levels of serum calcium. *J Am Soc Nephrol* 1:582, 1990.
17. Malluche HH, Faugere MC: Editorials. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 321:317-319, 1989.
18. Massry SG: Is parathyroid hormone a uremic toxin? *Nephron* 12:125-130, 1977.
19. Akmal M, Barndt R, Ansari A, et al: Right ventricular hypertrophy (RVH) and pressure (RVP), mean pulmonary artery pressure (MPAP) and lung calcification in chronic renal failure (CRF). *J Am Soc Nephrol* 1:583, 1990.
20. Klahr S, Slatopolsky E: Toxicity of parathyroid hormone in uremia. *Ann Rev Med* 37:71-78, 1986.
21. Petrites-Murphy MB, Pierce KR, Lowry SR, Fisher JW: Role of parathyroid hormone in the anemia of chronic terminal renal dysfunction in dogs. *Am J Vet Res* 50:1898-1905, 1989.
22. Harris CL, Krawiec DR: The pathophysiology of uremic bleeding. *Compend Contin Educ Pract Vet* 12(9):1294-1298, 1990.
23. Akmal M, Massry SG, Goldstein DA, et al: Role of parathyroid hormone in the glucose intolerance of chronic renal failure. *J Clin Invest* 75:1037-1044, 1985.
24. Akmal M, Goldstein DA, Multani S, Massry SG: Role of uremia, brain calcium, and parathyroid hormone on changes in electroencephalogram in chronic renal failure. *Am J Physiol* 246:F575-F579, 1984.
25. Grunbaum D, Wexler M, Antos M, et al: Bioactive parathyroid hormone in canine progressive renal insufficiency. *Am J Physiol* 10:E442-E448, 1984.
26. Torrance AG, Nachreiner R: Intact parathyroid hormone assay and total calcium concentration in the diagnosis of disorders of calcium metabolism in dogs. *J Vet Intern Med* 3:86-89, 1989.
27. Lilienfeld-Toal H, Gerlach I, Klehr HU, et al: Immunoreactive parathyroid hormone in early and advanced renal failure. *Nephron* 31:116-122, 1982.
28. Blind E, Schmidt-Gayk H, Scharla S, et al: Two-site assay of intact parathyroid hormone in the investigation of primary hyperparathyroidism and other disorders of calcium metabolism compared with a midregion assay. *J Clin Endocrinol Metab* 67:353-360, 1988.
29. Torrance AG, Vet MB, Nachreiner R: Human-parathormone assay for use in dogs: Validation, sample handling studies, and parathyroid function testing. *Am J Vet Res* 50:1123-1127, 1989.
30. Morton AR, Hercz G, Coburn JW: Control of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Semin Dialysis* 3:219-223, 1990.
31. Lewis L, Morris M, Hand M: *Small Animal Clinical Nutrition*. III. Topeka, KS, Mark Morris Associates, 1987, pp A3-1, A3-3.
32. Sheikn MS, Maguire JA, Emmett M, et al: Reduction of dietary phosphorus absorption by phosphorus binders. *J Clin Invest* 83:66-73, 1989.
33. Cushner HM, Copley JB, Lindberg JS, Foulks CJ: Calcium citrate, a nonaluminum-containing phosphate-binding agent for treatment of CRF. *Kidney Int* 33:95-99, 1988.
34. Mai ML, Emmett M, Sheikn MS, et al: Calcium acetate, an effective phosphorus binder in patients with renal failure. *Kidney Int* 36:690-695, 1989.
35. Schaefer K, Scheer J, Asmus G, et al: The treatment of uraemic hyperphosphataemia with calcium acetate and calcium carbonate - A comparative study. *J Am Soc Nephrol* 1:581, 1990.
36. Delmez JA, Tindira C, Grooms P, et al: Parathyroid hormone suppression by intravenous 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest* 83:1349-1355, 1989.
37. Andress DL, Norris KC, Coburn JW, et al: Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med* 321:274-279, 1989.
38. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, et al: Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 74:2136-2143, 1984.
39. Baker LRI, Abrams SML, Roe CJ, et al: 1,25(OH)₂D₃ administration in moderate renal failure: A prospective double-blind trial. *Kidney Int* 35:661-669, 1989.
40. Nagode LA, Chew DJ: The use of calcitriol in treatment of renal disease of the dog and cat. *Purina Int Nutr Symp/Proc Eastern States Vet Conf*:39-49, 1991.
41. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed 8. New York, Pergamon Press, 1990, p 1514.
42. Hoffmann-LaRoche Inc: *Rocaltrol Comprehensive Product Information*. Nutley, NJ, Roche Laboratories, 1989.