



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



MISE AU POINT

Parathormone et maladie rénale chronique

Parathormone and chronic kidney disease

Justine Bacchetta^a, Anne Jolivot^b, Jean-Claude Souberbielle^c,
Anne Charrié^d, Fitsum Guebre^{b,e}, Cécile Chauvet^b, Denis Fouque^{b,e,*}

^a Département de pédiatrie, centre de référence des maladies rénales héréditaires, hôpital Édouard-Herriot, Lyon, France

^b Service de néphrologie, hôpital Édouard-Herriot, 69437 Lyon cedex 03, France

^c Laboratoire d'explorations fonctionnelles, hôpital Necker-Enfants-Malades, Paris, France

^d Laboratoire de techniques nucléaires et biophysiques, EA 3738, centre hospitalier universitaire Lyon-Sud, France

^e Unité de recherche JE 2411, université Claude-Bernard-Lyon-I, Lyon, France

Reçu le 15 septembre 2006 ; accepté le 17 avril 2007

MOTS CLÉS

Dosages de PTH ;
Fragments de PTH ;
Insuffisance rénale
chronique

Résumé La parathormone (PTH) plasmatique s'élève au cours de la maladie rénale chronique (MRC) et est responsable de lésions osseuses caractéristiques mais aussi de nombreuses autres pathologies d'organe. Les K-DOQI ont établi en 2003 des valeurs cibles pour le contrôle du métabolisme phosphocalcique aux différents stades de la MRC. Mais il existe aujourd'hui de nombreux dosages commerciaux de la PTH et certaines interrogations existent quant à l'interprétation, la validité et le choix pratique de ces différents dosages. Après un rappel de la biosynthèse et du métabolisme de la PTH, nous aborderons successivement la régulation des différents fragments de la PTH (notamment 1-84 et 7-84) et les différents types de dosage de la PTH. Enfin, en situation clinique difficile, la biopsie osseuse reste l'outil indispensable et permettra de mieux préciser l'intérêt des nouveaux dosages de PTH de troisième génération. Pour l'instant, nous ne disposons pas, à partir de ces nouveaux dosages, de recommandations thérapeutiques précises validées cliniquement au cours de la MRC. Il en est de même pour l'interprétation du rapport PTH 1-84/7-84.

© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Chronic kidney disease;
PTH assays;
PTH fragments

Abstract The serum parathyroid hormone (PTH) rises in chronic kidney disease (CKD) and induces renal bone disease as well as other organ damage. The bone disease guidelines were released by the K-DOQI in 2003 in order to help physicians to improve bone management at all different CKD stages. However, many different PTH commercial assays are available today and some questions are raised concerning the interpretation, the validity and the practical choice of these different measurements. After reviewing PTH biosynthesis and metabolism, we will describe the regulation of different PTH fragments (particularly 1-84 and 7-84) and the various types of PTH assays. In compromised clinical situations, bone biopsy still remains the golden standard assessment of bone disease, and it will be helpful to clarify the interest

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : denis.fouque@chu-lyon.fr (D. Fouque).

of new 3rd generation PTH measurements. At present, we do not dispose of valid therapeutic recommendations using 3rd generation tests, as well as the relevance of the ratio PTH 1-84/7-84.

© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Introduction

L'hyperparathyroïdie secondaire à la maladie rénale chronique (MRC) entraîne une augmentation de la parathormonémie (PTH) et une augmentation de la résorption ostéoclastique. *Au cours de la MRC, l'hyperparathyroïdie est partiellement impliquée dans les manifestations suivantes [1] : anémie, dyslipidémie, insulino-résistance, pathologie cardiovasculaire (fibrose, diminution de la contractilité myocardique, calcifications vasculaires et myocardiques, vasculopathie). La prise en charge des anomalies phosphocalciques des patients en situation de MRC est un challenge quotidien pour le clinicien.* Les K-DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) ont établi en 2003 des valeurs cibles de PTH, de calcémie, de phosphorémie et de 25-OH vitamine D pour les différents stades de la MRC (Tableau 1) [2]. Cependant, les méthodes de dosage de la PTH ont récemment évolué avec l'apparition de tests de troisième génération, et certains laboratoires d'analyses biologiques les ont rapidement utilisés sans avoir de réelle validation dans le contexte de la MRC. Plusieurs interrogations sont apparues : quelle est la meilleure méthode de dosage ? Quelles sont les anomalies biologiques qui perturbent ces dosages ? Comment utiliser ces nouveaux dosages en regard des valeurs cibles proposées par les K-DOQI ? Quelles sont les avancées physiopathologiques récentes qui pourraient déboucher sur des modifications thérapeutiques ?

Physiologie et régulation de la PTH

La parathormone est un peptide de 84 acides aminés d'un poids moléculaire de 9500 daltons codé par un gène situé sur le bras court du chromosome 11, très conservé au cours de l'évolution et synthétisé par la cellule parathyroïdienne [3,4]. L'hormone mature (PTH 1-84) est stockée dans deux types de granules de sécrétion : le premier contenant uniquement la PTH totale (1-84) et le second contenant la PTH et des cathepsines, qui vont cliver la PTH 1-84 en PTH 37-84 et en un mélange de fragments N-terminaux [5].

La production de la PTH 1-84 est régulée à plusieurs niveaux. La régulation transcriptionnelle de la PTH est assurée par la vitamine D. Sa forme active (*calcitriol*) et son récepteur membranaire VDR se lient à un récepteur nucléaire, le VDRE (*vitamin D responsive element*) pour diminuer la synthèse de PTH. À partir du stade 3 de la MRC, le nombre de VDR diminue au niveau des cellules parathyroïdiennes, osseuses et tubulaires, induisant un état de résistance à la vitamine D [1].

La calcémie régule la sécrétion de PTH via le récepteur du calcium (*CaR*) de la cellule parathyroïdienne. Ce *CaR* régule négativement la PTH 1-84 en fonction de la calcémie [6]. L'augmentation du calcium intracellulaire entraîne

l'inhibition de la sécrétion de PTH 1-84 et l'augmentation des fragments N-tronqués de la PTH [7]. En situation d'hypocalcémie, le mécanisme est inversé, avec une augmentation relative de la PTH 1-84 par rapport aux fragments C-terminaux. La calcémie pourrait agir indépendamment de son récepteur en modulant l'activité cathepsine des granules de type 2, donnant lieu à la production de fragments courts de PTH. L'hypocalcémie induit également un contrôle transcriptionnel de la PTH en augmentant sa quantité d'ARNm [8]. La calcémie apparaît donc comme un régulateur majeur de la sécrétion de PTH 1-84, mais aussi des fragments dérivés de PTH [5].

La phosphatémie est également un régulateur post-transcriptionnel de la sécrétion de PTH : en situation d'hyperphosphatémie, l'ARNm de la PTH est stabilisé [1].

La magnésémie modifie également la sécrétion de PTH, avec une intensité moindre. Le magnésium extracellulaire est un agoniste faible du *CaR*. L'hypermagnésémie réduit la sécrétion de PTH. En cas d'hypomagnésémie modérée, la PTH augmente. En revanche, si l'hypomagnésémie est sévère, la sécrétion de PTH est inhibée. L'association hypomagnésémie et hypocalcémie inhibe paradoxalement la sécrétion de PTH [5], expliquant des situations cliniques d'hypocalcémie réfractaire, malgré de fortes doses de calcium intraveineux.

La PTH est dégradée dans le foie et dans les tubules rénaux [4]. Au cours de la maladie rénale chronique, l'activité protéinase tubulaire est diminuée puis supprimée [5].

Sécrétion, mode d'action et récepteurs des différents fragments de parathormone

La molécule de PTH dite « intacte » correspond à la PTH 1-84. On a longtemps considéré que les fragments de PTH n'avaient pas d'activité biologique, ce qui est remis en cause actuellement [9]. Plusieurs fragments ont été décrits : 4-84, 7-84, 8-84, 10-84 et 15-84, dont le plus abondant est le fragment 7-84. En normocalcémie, ils constituent environ 20 % de la PTH mesurée par les dosages de deuxième génération ; mais au cours de la MRC, leur proportion peut dépasser 50 % [10]. Le Tableau 2 reprend les différents rôles des PTH 1-84 et 7-84.

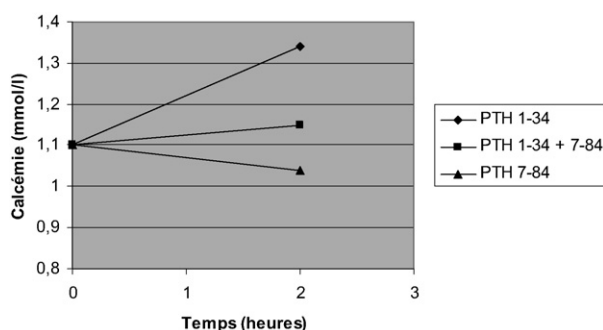
La PTH 7-84 antagonise les effets de la PTH 1-84. Chez le rat parathyroïdectomisé, l'injection de PTH 1-34 entraîne une augmentation nette et rapide de la calcémie en quelques heures, alors que l'injection de PTH 7-84 entraîne une hypocalcémie (Fig. 1). L'injection simultanée des deux hormones entraîne une stabilité de la calcémie, par un mécanisme de neutralisation (Fig. 1) [9]. La PTH 7-84 est également in vitro un inhibiteur de la résorption osseuse et du turnover osseux chez le rat parathyroïdectomisé et néphrectomisé : les fragments C-terminaux de la PTH agissent sur les cellules osseuses, en empêchant partiellement la différenciation de l'ostéoclaste [4], en augmentant les

Tableau 1 Stades de la MRC et objectifs proposés par les K-DOQI 2003 [2]

Stade MRC	DFG (ml/min par 1,73 m ²)	PTH (pg/ml) ^a	P (mmol/L)	Ca (mmol/L)
1	90			
2	60-89			
3	30-59	35-70	0,87-1,49	^b
4	15-29	70-110	0,87-1,49	^b
5	< 15 ou dialyse	150-300	1,13-1,78	2,10-2,37

^a PTH intacte dosée avec kit Allegro Nichols.^b Valeurs correspondant aux fourchettes de normalité du laboratoire.**Tableau 2** Effets sélectifs des différentes molécules de la parathormone [5]

PTH 1-84	PTH 7-84
Réabsorption tubulaire distale du calcium	Antagonisme compétitif de la PTH 1-84 sur PTH-1R
Inhibition réabsorption tubulaire proximale du phosphore	Internalisation du PTH-1R au niveau tubulaire distal
Mobilisation du calcium osseux	Inhibition de la résorption osseuse par activation du récepteur C-PTHr
Production 1,25 OH ₂ D ₃	

**Figure 1** Action des différents fragments de PTH sur la calcémie chez le rat parathyroïdectomisé [9].

phosphatases alcalines [11] et l'ostéocalcine [12] et en agissant sur la synthèse de collagène des chondrocytes [13].

La PTH agit sur au moins deux récepteurs spécifiques : PTH-1R et C-PTHr. PTH-1R est majoritairement présent dans le rein et l'os. Il est activé par la PTH 1-84, ce qui entraîne la stimulation de différentes voies de signalisation [5]. La PTH 7-84, en entraînant l'endocytose de PTH-1R, diminue le nombre de PTH-1R à la surface des cellules et diminue ainsi l'effet de la PTH 1-84 sur la réabsorption du calcium [9,14,15].

Un deuxième récepteur spécifique de la partie C-terminale de la PTH (C-PTHr) présente une haute affinité pour les fragments C-terminaux de la PTH [16,17]. La fixation du fragment 7-84 sur ce récepteur serait responsable de la résistance tissulaire à la PTH au cours de la maladie rénale chronique [9].

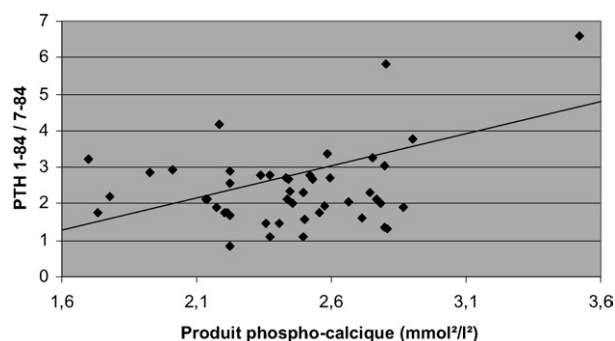
Au niveau osseux, PTH-1R et C-PTHr exercent une action antagoniste. Alors que la PTH 1-34 entraîne une stimulation des ostéoblastes et ostéocytes activés par la dexaméthasone via le PTH-1R [18], l'activation du C-PTHr in vitro induit la mort des ostéocytes [19].

Le fragment 7-84 de la PTH semble avoir une action biologique directe (via C-PTHr) et une action biologique indirecte (via PTH-1R) [5,20]. Au-delà des concentrations individuelles de la 1-84 et de la 7-84 qui peuvent être influencées par le débit de filtration glomérulaire, le ratio PTH 1-84/7-84 peut varier en fonction du stade de la MRC et de paramètres encore mal identifiés (produit phosphocalcique, calcémie [9], insulïnémie). Cela pourrait repré-

senter une régulation fine de la sécrétion et de l'action de la PTH. Nous avons montré en situation de MRC modérée (stade 3) que lorsque le produit phosphocalcique augmente, le rapport PTH 1-84/7-84 augmente (Fig. 2, données non publiées). De même, lorsque la phosphorémie augmente, le rapport PTH 1-84/7-84 augmente ($r = 0,34$; $p = 0,04$). En revanche, il n'existe pas de relation significative entre calcémie et rapport PTH 1-84/7-84. La fonction rénale est également un facteur important de variation du rapport PTH 1-84/7-84 (Fig. 3) [21]. En effet, nous avons trouvé une valeur du rapport 1-84/7-84 de $2,4 \pm 1,0$ pour un DFG moyen de 55 ml/min.

Plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour expliquer l'augmentation du fragment 7-84 au cours de l'insuffisance rénale : accumulation dans l'organisme par diminution de son élimination, et sécrétion plus importante du fragment 7-84 par les cellules parathyroïdiennes [22].

Lors de la prise en charge pédiatrique de la MRC, deux objectifs sont à considérer pour l'os : minimiser l'incidence de l'ostéodystrophie et favoriser la croissance. Les valeurs optimales de PTH pour atteindre de tels objectifs sont mal connues [23]. Waller et al. ont montré qu'il n'existe pas de relation entre croissance et concentration sérique de PTH, que celle-ci soit dosée avec les tests de deuxième ou de troisième génération [24]. En revanche, il existe une relation entre croissance et rapport PTH 1-84/7-84. Quand ce

**Figure 2** Évolution du rapport PTH 1-84/7-84 en fonction du produit phosphocalcique plasmatique chez 51 patients porteurs d'une MRC stade 3 (DFG = $49,6 \pm 16,3$ ml/min par 1,73 m²) ; $r = 0,43$, $p = 0,009$ (données personnelles).

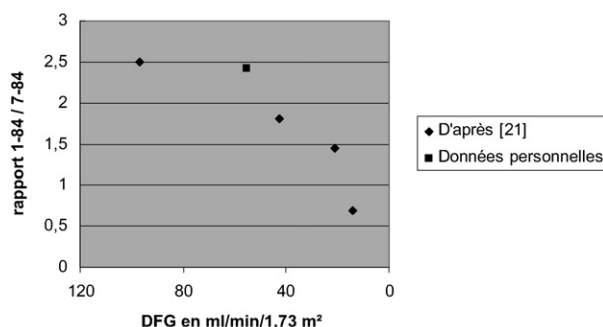


Figure 3 Rapport PTH 1-84/7-84 en situation de MRC en fonction du DFG, avec l'utilisation du DUO PTH IRMA Kit (Scantibodies) ; d'après données personnelles et [21]. DFG calculé par clairance de l'insuline pour les données personnelles et estimé avec la formule du MDRD pour [21].

rapport diminue, ce qui correspond à une augmentation relative de la PTH 7-84, la croissance est altérée [24]. Cette constatation corrobore l'action inhibitrice du fragment 7-84 de la PTH sur le turnover osseux.

Différents dosages de PTH : état des lieux et implications pratiques

Plusieurs peptides correspondent aux produits dosés initialement comme une seule PTH par les techniques de première et deuxième générations : la PTH 1-84, les produits de dégradation cathepsine-dépendante de la PTH 1-84 et les produits du métabolisme hépatique de la PTH.

Les premières techniques de dosage utilisées entre 1960 et 1980 étaient des techniques radio-immunologiques par compétition. Les épitopes utilisés étaient ciblés sur la partie moyenne ou la partie C-terminale de la PTH ; en conséquence, la PTH 1-84 était dosée, mais de nombreux peptides (qui ne possédaient pas la partie N-terminale et qui étaient donc incapables de se lier au PTH-1R et d'initier un signal de transduction) étaient également dosés avec cette technique. En situation de MRC, ce dosage échouait dans sa capacité à évaluer la fonction parathyroïdienne et à prédire le retentissement osseux de la néphropathie, du fait d'une rétention en excès des peptides dérivés de la PTH à la fois par diminution de sa clairance et par diminution de son catabolisme rénal.

La deuxième génération correspond à un dosage immunométrique de la PTH. Deux anticorps différents sont utilisés ; le premier est dirigé contre la portion N-terminale et l'autre contre la portion moyenne ou C-terminale de la PTH. Seuls les peptides longs et contenant les deux épitopes sont reconnus. Mais l'anticorps dirigé contre la partie N-terminale est souvent dirigé contre un épitope éloigné de l'extrémité N-terminale et des fragments N-tronqués (PTH 7-84) peuvent être dosés, surestimant la PTH 1-84 sérique.

La troisième génération reconnaît les quatre premiers acides aminés de la PTH car l'anticorps reconnaît un épitope plus proche de l'extrémité N-terminale. Les PTH synthétiques 2-84 et 3-84 n'interagissent pas in vitro avec ce dosage, confirmant sa grande spécificité.

C-term PTH			35	84
1-84 PTH	1	7	35	84
7-84 PTH		7	35	84
PTH 2 « intacte »			Y	Y
PTH 3 « biointacte »	Y			Y

Figure 4 Représentation schématique des différents fragments de la PTH et des sites de reconnaissance des anticorps en fonction de la technique de dosage. Y : zone cible des anticorps ; PTH 2 : PTH deuxième génération ; PTH 3 : PTH troisième génération ; C-term : fragment C-terminal de la PTH

La Fig. 4 représente les différents sites de reconnaissance des anticorps pour les dosages de deuxième et troisième générations.

Le *gold standard* de l'évaluation de l'ostéodystrophie rénale reste la biopsie osseuse avec étude histomorphométrique après double marquage à la tétracycline [25]. Cette technique invasive n'est plus utilisée en routine. Les cliniciens se fient habituellement aux chiffres de PTH pour adapter leurs thérapeutiques, standardisées récemment par les K-DOQI. Mais, ces recommandations ont été basées sur des dosages de PTH utilisant un dosage de deuxième génération retiré du marché (Allegro®, Nichols), à partir d'études mettant en relation l'histomorphométrie osseuse et les valeurs biologiques [2]. Souberbielle et al. ont étudié récemment les quinze kits de dosage de PTH les plus utilisés en France en 2005 [26] à partir de pools de sérums de patients, et non pas avec des échantillons provenant de patients individuels. Elle a permis de calculer par interpolation la valeur de PTH équivalente à celle obtenue avec le dosage Allegro® Nichols à 150, 300 et 1000 ng/L. Même s'il existe une bonne corrélation entre chaque kit de dosage et le kit de référence Allegro® Nichols, les écarts sont importants : le Tableau 3 montre que pour une PTH de référence (Allegro®) à 150 ng/L, les valeurs obtenues varient selon les méthodes entre 83 et 323 ng/L. Pour une PTH de référence à 300 ng/L, les valeurs obtenues varient entre 160 et 638 ng/L. Cette variabilité entre les différents dosages complique les décisions thérapeutiques. Les tests de troisième génération ont été rapidement utilisés en France, mais aujourd'hui un seul reste disponible (Scantibodies®). La supériorité de ces tests de troisième génération, qui dosent la PTH dite « bio-intacte » ou *whole*, c'est-à-dire la PTH 1-84, mais pas la 7-84, n'a pas été démontrée. Pour avancer sur ce problème, les K-DOQI ont peut-être trop hâtivement suggéré qu'il faut prendre, comme valeur cible de PTH de troisième génération, la moitié de la valeur cible des dosages de deuxième génération [26]. Souberbielle et al. ont montré que ce raisonnement pouvait être acceptable avec le test de troisième génération de Scantibodies Corp, mais pas avec le kit Bio-intact Advantage® de Nichols (Tableau 3). La représentation de Bland et Altman montre que les deux types de dosage (deuxième et troisième générations) ne sont pas interchangeables et confirme l'absence d'équivalence entre les deux

Tableau 3 Comparaison des résultats obtenus par dosage d'un pool de sérums de patients, avec les kits de dosage les plus fréquents [26]

	Laboratoire	Génération	Épitope 1	Épitope 2	PTH	PTH	PTH
Allegro Intact PTH® @	Nichols Institute	2 ^e	39-84	1-34	150	300	1000
Bio-intact Advantage®	Nichols Institute	3 ^e	39-84	1-5	109	214	704
Ca-PTH IRMA®	Scantibodies	3 ^e	39-84	1-4	84	165	543
Élecsys PTH®	Roche	2 ^e	26-32	55-64	161	311	1011
N-tact PTH IRMA®	Diasorin	2 ^e	39-84	1-34	83	160	517
DSL PTH IRMA®	DSL Webster	2 ^e	39-84	1-34	323	638	2108

PTH en ng/L ; @ : référence utilisée dans les K-DOQI 2003 ; les trousses de dosage Nichols ne sont plus disponibles actuellement sur le marché.

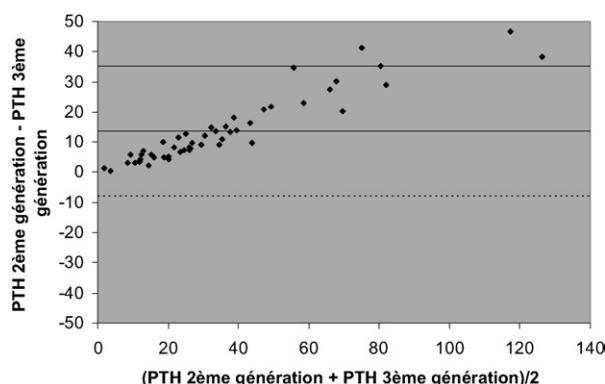


Figure 5 Comparaison de deux dosages de PTH de deuxième et troisième générations (Duo PTH IRMA kit, Scantibodies) par la méthode de Bland et Altman chez 50 patients en MRC (données personnelles, DFG moyen $62,4 \pm 24,8$ ml/min par $1,73$ m²). Droite pleine correspondant à la moyenne (13,7). Droites en pointillés correspondant à la moyenne \pm deux écarts-types (écart-type : 11,1).

dosages (Fig. 5). Ces données ont été récemment confirmées par Cantor et al., qui démontrent la non-comparabilité des différents dosages de PTH [27].

Des études pédiatriques ont montré qu'il existe une corrélation linéaire entre les valeurs de PTH obtenues avec les tests de deuxième et troisième générations. Cependant, il existe une variabilité (intra- et interindividuelle) du rapport PTH 1-84/PTH intacte au cours du temps [28]. Tout comme les K-DOQI, les recommandations européennes (2006) concernant la prise en charge de l'ostéodystrophie rénale de l'enfant prennent pour référence des dosages de PTH intacte de deuxième génération [23].

Plusieurs autres éléments sont à prendre en compte dans l'interprétation d'une valeur de PTH en dehors de sa cinétique et de sa trousse de dosage : calcémie, diététique (apports protéiques et de phosphore), statut vitaminique D et présence d'une acidose métabolique.

Enfin, les industriels devraient rapidement informer les laboratoires d'analyses des restandardisations régulières des trousses de dosage : Cantor a montré en 2005 que certains dosages automatisés s'étaient modifiés au cours du temps, et donnaient des valeurs beaucoup plus élevées que lorsqu'ils étaient apparus sur le marché, entraînant de ce fait un risque de surtraitement des patients [29]. Enfin, l'information limitée des laboratoires d'analyses auprès des cliniciens lors de changements de dosage n'est pas sans conséquence : il faudrait dans ces cas redoser des sérums antérieurs avec la nouvelle technique pour assurer un suivi

optimal des patients. Il est recommandé d'effectuer le suivi des patients avec le même dosage de PTH, ce qui n'est pas toujours le cas entre l'unité d'autodialyse et les hospitalisations.

Perspectives

Les différents fragments de la PTH doivent faire l'objet de recherches expérimentales et cliniques avant et au stade de dialyse, ce qui pourrait permettre un meilleur suivi biologique de l'hyperparathyroïdie. Une validation histomorphométrique de ces tests semble nécessaire.

En pratique quotidienne, il faut bien connaître la technique de dosage utilisée par son laboratoire et essayer de l'étalonner par rapport à une trousse de référence. La technique de dosage de la PTH doit figurer sur le compte rendu. En cas de difficulté thérapeutique, il faut envisager une biopsie osseuse, qui seule permet l'évaluation de l'ostéodystrophie rénale.

Les tests de troisième génération n'ont pas encore fait la preuve de leur supériorité. Néanmoins, ils peuvent apporter des informations supplémentaires dans certaines situations difficiles (par exemple une hypocalcémie avec une PTH élevée après traitement par cinacalcet peut faire évoquer une prédominance de fragments 7-84). Il est souhaitable que comme pour la créatinine, une standardisation internationale par un échantillon universel de PTH soit mise en place. Cette étape est en cours à l'initiative des responsables du groupe des K-DIGO Bone and Metabolism Initiative [30].

Références

- [1] Torres PU, Prie D, Beck L, Friedlander G. New therapies for uremic secondary hyperparathyroidism. J Ren Nutr 2006;16 (2):87-99.
- [2] KDOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;42(4 Suppl 3):S1-S201.
- [3] Torres PU. The need for reliable serum parathyroid hormone measurements. Kidney Int 2006;70(2):240-3.
- [4] Divieti P, John MR, Juppner H, Brighurst FR. Human PTH 7-84 inhibits bone resorption in vitro via actions independent of the type 1 PTH/PTHrP receptor. Endocrinology 2002;143(1):171-6.
- [5] Friedman PA, Goodman WG. PTH 1-84/7-84: a balance of power. Am J Physiol Renal Physiol 2006;290(5):F975-F984.
- [6] Gennero I, Moulin P, Edouard T, Conte-Auriol F, Tauber MT, Salles JP. Bone mineral metabolism: recent data and perspectives related to osteogenesis. Arch Pediatr 2004;11(12):1473-83.

- [7] D'Amour P, Rakel A, Brossard JH, Rousseau L, Albert C, Cantor T. Acute regulation of circulating parathyroid hormone (PTH) molecular forms by calcium: utility of PTH fragments/PTH 1-84 ratios derived from three generations of PTH assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):283-9.
- [8] Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000;343(25):1863-75.
- [9] Nguyen-Yamamoto L, Rousseau L, Brossard JH, Lepage R, D'Amour P. Synthetic carboxyl-terminal fragments of parathyroid hormone (PTH) decrease ionized calcium concentration in rats by acting on a receptor different from the PTH/PTH-related peptide receptor. *Endocrinology* 2001;142(4):1386-92.
- [10] Tanno Y, Yokoyama K, Nakayama M, Katoh A, Yamamoto H, Iwasaki Y, et al. IRMA (whole PTH) is a more useful assay for the effect of PTH on bone than the Allegro intact PTH assay in CAPD patients with low bone turnover marker. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl 3):iii97-iii98.
- [11] Murray TM, Rao LG, Muzaffar SA, Ly H. Human parathyroid hormone carboxyterminal peptide (53-84) stimulates alkaline phosphatase activity in dexamethasone-treated rat osteosarcoma cells in vitro. *Endocrinology* 1989;124(2):1097-9.
- [12] Sutherland MK, Rao LG, Wylie JN, Gupta A, Ly H, Sodek J, et al. Carboxyl-terminal parathyroid hormone peptide (53-84) elevates alkaline phosphatase and osteocalcin mRNA levels in SaOS-2 cells. *J Bone Miner Res* 1994;9(4):453-8.
- [13] Erdmann S, Muller W, Bahrami S, Vornehm SI, Mayer H, Bruckner P, et al. Differential effects of parathyroid hormone fragments on collagen gene expression in chondrocytes. *J Cell Biol* 1996;135(4):1179-91.
- [14] Sneddon WB, Syme CA, Bisello A, Magyar CE, Rochdi MD, Parent JL, et al. Activation-independent parathyroid hormone receptor internalization is regulated by NHERF1 (EBP50). *J Biol Chem* 2003;278(44):43787-96.
- [15] 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(7):1923-30.
- [16] McKee MD, Murray TM. Binding of intact parathyroid hormone to chicken renal plasma membranes: evidence for a second binding site with carboxyl-terminal specificity. *Endocrinology* 1985;117(5):1930-9.
- [17] Takasu H, Baba H, Inomata N, Uchiyama Y, Kubota N, Kumaki K, et al. The 69-84 amino acid region of the parathyroid hormone molecule is essential for the interaction of the hormone with the binding sites with carboxyl-terminal specificity. *Endocrinology* 1996;137(12):5537-43.
- [18] Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1999;104(4):439-46.
- [19] Divieti P, Inomata N, Chapin K, Singh R, Juppner H, Bringham FR. Receptors for the carboxyl-terminal region of PTH 1-84 are highly expressed in osteocytic cells. *Endocrinology* 2001;142(2):916-25.
- [20] Salusky IB, Juppner H. New PTH assays and renal osteodystrophy. *Pediatr Nephrol* 2004;19(7):709-13.
- [21] 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(5):328-34.
- [22] Salomon R, Charbit M, Gagnadoux MF, Naudet P, Gao P, Cantor T, et al. High serum levels of a non-(1-84) parathyroid hormone (PTH) fragment in pediatric haemodialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2001;16(12):1011-4.
- [23] Klaus G, Watson A, Edefonti A, Fischbach M, Ronnholm K, Schaefer F, et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol* 2006;21(2):151-9.
- [24] Waller SC, Ridout D, Cantor T, Rees L. Parathyroid hormone and growth in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2005;67(6):2338-45.
- [25] de Vernejoul MC, Kuntz D, Miravet L, Guerin J, Bielakoff J, Ryckewaert A. Bone histomorphometry in hemodialysed patients. *Metab Bone Dis Relat Res* 1981;3(3):175-9.
- [26] Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, Chevenne D, Coumaros G, Lawson-Body E, et al. Inter-method variability in PTH measurement: Implication for the care of CKD patients. *Kidney Int* 2006;70(2):345-50.
- [27] Cantor T, Yang Z, Caraiani N, Ilamathi E. Lack of comparability of intact parathyroid hormone measurements among commercial assays for end-stage renal disease patients: implication for treatment decisions. *Clin Chem* 2006;52(9):1771-6.
- [28] Sheth RD, Goldstein SL. Comparison of 1-84 and intact parathyroid hormone assay in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2005;20(7):977-81.
- [29] Cantor T. Parathyroid hormone assay drift: an unappreciated problem in dialysis patient management. *Semin Dial* 2005;18(5):359-64.
- [30] Moe S, Drueke 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 global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69(11):1945-53.