

# Dinámica de la secreción de PTH regulada por calcio en el hiperparatiroidismo secundario: comparación de la respuesta *in vivo* frente a *in vitro*

C.E. Durán<sup>1</sup>, J.V. Torregrosa<sup>1</sup>, Y. Almadén<sup>2</sup>, A. Canalejo<sup>2</sup>, J.M. Campistol<sup>1</sup>, M. Rodríguez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona. <sup>2</sup>Unidad de Investigación. Hospital Reina Sofía. Córdoba

Nefrología 2010;30(1):73-7

## RESUMEN

**Objetivo:** Comparar la dinámica de la secreción de calcio-PTH *in vivo* e *in vitro* de glándulas paratiroides hiperplásicas. **Materiales y métodos:** Se estudiaron 7 pacientes con hiperparatiroidismo secundario y las 23 glándulas hiperplásicas obtenidas tras paratiroidectomía de estos mismos pacientes. Estudios *in vivo* de la curva de secreción de PTH se obtuvieron con inducción de hipocalcemia e hipercalcemia con infusiones intravenosas continuas de EDTA sódico y gluconato de calcio, respectivamente. Para los estudios *in vitro* se emplearon pequeñas piezas de paratiroides de 1 mm que se transfirieron secuencialmente a concentraciones de calcio variables: 0,4, 0,6, 0,8, 1, 1,25 y 1,50 mM, determinándose la concentración de PTHi en el medio. **Resultados:** Las curvas de secreción de PTH *in vivo* e *in vitro* fueron sigmoidales y similares, aunque el *set point in vivo* era más alto que el *in vitro* ( $1,57 \pm 0,05$  frente a  $1,27 \pm 0,07$  mM;  $p < 0,001$ ). El grado de inhibición máxima de PTH fue similar en ambas circunstancias ( $30,5 \pm 8,1$  frente a  $33,6 \pm 5,4\%$ ;  $p = \text{NS}$ ), con una correlación directa significativa ( $r = 0,901$ ;  $p < 0,01$ ). El *set point in vivo* no se correlacionaba con las concentraciones de PTH basales, aunque se correlacionó significativamente con las concentraciones basales de calcio sérico ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,02$ ). **Conclusiones:** El *set point in vivo* del calcio está más relacionado con la concentración sérica de calcio que con la concentración basal de PTHi. Aunque hay diferencias entre el *set point* de calcio *in vivo* e *in vitro*, el grado máximo de inhibición de PTH y la curva sigmoidal fueron similares en las dos circunstancias.

**Palabras clave:** Hiperparatiroidismo secundario. *Set point* de calcio. Paratiroidectomía.

## Dynamics of calcium-regulated PTH secretion in secondary hyperparathyroidism: comparison between «*in vivo*» vs. «*in vitro*» responses

### ABSTRACT

**Aim:** To compare the dynamics *in vivo* and *in vitro* calcium-PTH release of uremic patients with secondary hyperparathyroidism and their hyperplastic parathyroid glands after parathyroidectomy. **Materials and methods:** Seven patients with secondary HPT and their 23 hyperplastic glands obtained after surgical parathyroidectomy were evaluated. *In vivo* studies of the PTH secretion curve were obtained by induction of hypocalcemia and hypercalcemia with a continuous endovenous infusion of sodium EDTA and Ca gluconate, respectively. For the *in vitro* studies, small parathyroid pieces of 1 mm were sequentially transferred to wells with varying Ca concentrations: 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.25 and 1.5 mM. *iPTH* concentrations were determined in the medium. **Results:** The *in vivo* set point did not correlate with the basal, maximal or minimal PTH concentrations, although it correlated significantly with the basal serum Ca concentration ( $r = 0.62$ ,  $p < 0.02$ ). Both *in vivo* and *in vitro* PTH secretion curves were sigmoidal, although the *in vivo* set point was higher than the *in vitro* ( $1.57 \pm 0.05$  vs.  $1.27 \pm 0.07$  mM,  $p < 0.001$ ). The degree of maximal PTH inhibition were similar in both circumstances ( $30.5 \pm 8.1$  vs.  $33.6 \pm 5.4\%$ ;  $p = \text{NS}$ ) with a significant direct correlation ( $r = 0.901$ ;  $p < 0.01$ ). **Conclusions:** The *in vivo* set point of calcium is more closely related to serum calcium concentration than to basal *iPTH* concentration. Although there are differences between the *in vivo* and *in vitro* calcium set point the maximal degree of PTH inhibition was similar in both circumstances.

**Key words:** Secondary hyperparathyroidism. *Set point* of Ca. Parathyroidectomy.

## INTRODUCCIÓN

La secreción de hormona paratiroidea (PTH) está modulada, entre otros, por el calcio iónico extracelular que interactúa a

**Correspondencia:** José Vicente Torregrosa  
Servicio de Medicina Nuclear.  
Hospital Clínic. Barcelona.  
vtorre@clinic.ub.es

través del receptor-sensor de calcio de la célula paratiroidea<sup>1,2</sup>. Se sabe que la dinámica de la secreción de PTH en respuesta a los cambios de la concentración de calcio sérico es anormal en las glándula paratiroideas hiperplásicas<sup>3</sup> y que éstas muestran una reducción en el número de receptores de calcio<sup>4,7</sup>. Fisiológicamente, la relación entre la secreción de PTH y la concentración de calcio extracelular está definida por una curva sigmoidea. Así, la disminución de la concentración de calcio produce un aumento en la secreción de PTH hasta que alcanza un máximo; por el contrario, el aumento de la concentración de calcio reduce la secreción de PTH hasta un mínimo. El *set point* de la secreción de PTH suele definirse como la concentración de calcio extracelular requerida para disminuir la secreción de PTH máxima a un 50%<sup>3,8</sup>, aunque también se ha definido como la concentración sérica de calcio requerida para disminuir la secreción de PTH a la mitad de la diferencia entre el máximo y el mínimo<sup>9,10</sup>. En cualquier caso, el *set point* de la secreción de PTH define la sensibilidad de la glándula paratiroides a la concentración de calcio extracelular<sup>11</sup>.

La comparación *in vivo* frente a *in vitro* de la respuesta de PTH regulada por calcio en pacientes urémicos con hiperparatiroidismo secundario ha sido muy poco evaluada.

El objetivo de este trabajo es comparar la dinámica de la secreción de PTH regulada por calcio de un grupo de pacientes urémicos con hiperparatiroidismo secundario y sus glándulas paratiroides hiperplásicas obtenidas tras paratiroidectomía.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 7 pacientes urémicos con hiperparatiroidismo secundario, 5 hombres y 2 mujeres, con una edad media de  $45 \pm 15$  años. Los valores séricos basales medios fueron: PTHi  $1.151 \pm 375$  pg/ml, Ca sérico  $10,8 \pm 0,7$  mg/dl, P  $5,34 \pm 1,38$  mg/dl. En el momento del estudio ningún paciente estaba recibiendo vitamina D ni análogos de vitamina D.

Tras la paratiroidectomía se obtuvieron 23 glándulas paratiroideas hiperplásicas.

Inmediatamente tras la resección, las glándulas paratiroideas se separaron en varias alícuotas e incubaron a  $4^\circ\text{C}$  en RPMI con concentraciones de calcio de 1,5 mM durante 16-18 horas hasta que se realizaba el estudio *in vitro*. De las varias alícuotas incubadas de cada glándula, una de ellas se utilizó para la evaluación de la secreción de PTH *in vitro*.

### Evaluación de la secreción de PTH regulada por calcio *in vitro*

#### Medio de incubación

La alícuota de tejido paratiroideo se cortó en piezas de aproximadamente  $1\text{ mm}^3$  que se separaron en pocillos

individuales de nylon, cada uno de ellos con un medio de incubación de 2 ml a  $37^\circ\text{C}$  (AOS-0, SBS Instruments S.A., Badalona, España). El medio de incubación era una solución tamponada (pH = 7,4) que contenía (en mM): NaCl 125, KCl 5,9, MgCl<sub>2</sub> 0,5, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (1:2) 1, Na-piruvato 1, glutamina 4, glucosa 12, Hepes 25 con insulina rápida 0,1 U/ml, albúmina sérica bovina 0,1%, penicilina G 100 U/ml, estreptomina 100 Tg/ml y CaCl<sub>2</sub> en rangos desde 0,4 hasta 1,5.

### Secreción de PTH regulada por calcio

Tras 5 horas de incubación, el tejido paratiroideo se transfirió secuencialmente a intervalos de 1 hora a otros pozos que contenían soluciones con concentraciones variables de calcio: 0,4, 0,6, 0,8, 1,0, 1,25, y 1,35 o 1,5 mM. La concentración de calcio se confirmó en cada experimento con la medición del calcio ionizado usando un electrodo selectivo (modelo 634, Ciba Corning, Essex, Reino Unido). El calcio ionizado en el medio se mantuvo constante durante la hora de incubación. La concentración de PTHi en el medio de incubación se midió usando el equipo humano PTHi IRMA (Nichols, Institute, San Juan Capistrano, CA, EE.UU.), con un coeficiente de variación intraensayo e interensayo del 4,3 y del 4,7%, respectivamente.

### Evaluación de la secreción de PTH regulada por calcio *in vivo*

La curva de secreción de PTH regulada por calcio *in vivo* se obtuvo en 7 pacientes renales con hiperparatiroidismo secundario. Para determinar la máxima secreción de PTH inducida por hipocalcemia, se hizo una infusión intravenosa continua de EDTA sódico diluido en dextrosa en agua destilada al 5% a una tasa inicial de 20 mg/kg/h con incremento de 5 mg/kg/h cada 10 minutos durante un período de 60 minutos. Una semana después, la secreción mínima de PTH inducida por hipercalcemia se determinó con una infusión intravenosa de gluconato de calcio en dextrosa en agua destilada al 5% a una tasa inicial de 6 mg/kg/h con incrementos de 3 mg/kg/h cada 10 minutos durante 60 minutos. Durante los experimentos se tomaron muestras de sangre para concentraciones de calcio ionizado y PTHi a los 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 y 60 minutos. Se registraron los valores individuales de PTHi y calcio ionizado durante la hipocalcemia o la hipercalcemia, y se realizó la curva de secreción paratiroidea.

### Terminología

Se utilizaron los siguientes términos: 1) PTH basal, el nivel de PTH antes de la inducción de hipocalcemia o hipercalcemia; 2) PTH máxima, el nivel más alto de PTH observado en respuesta a la hipocalcemia y que una reducción de la concentración de calcio sérico no lograba aumentar más el

valor de PTH; 3) PTH mínima, el nivel de PTH mínimo durante la supresión por la hipercalcemia y que los aumentos posteriores de calcio sérico no lograban disminuir más su valor; 4) el *set point* de la secreción de PTH se calculó de dos maneras: una como la concentración de calcio sérico a la cual la secreción de PTH máxima se reducía a un 50% y otra como la concentración de calcio que reducía la secreción de PTH a la mitad entre la secreción máxima y la mínima<sup>3</sup>.

La PTHi se determinó mediante IRMA (Allegro, Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA, EE.UU.). El calcio iónico sérico fue medido con un electrodo selectivo de calcio (Ciba Corning c-634). El calcio sérico total y el fósforo se midieron con técnicas de laboratorio estándar.

## Reactivos

El RPMI se adquirió a Biowhittaker, Vervier, Bélgica, el PBS a Oxoid, Hampshire, Reino Unido y los demás reactivos provienen de Sigma, St. Louis, MO, EE.UU.

## Análisis estadístico

Los valores se expresan en media  $\pm$  DE. Se emplearon ANOVA y test de Duncan para comparar promedios múltiples. El test de la t no pareado se usó para evaluar las diferencias entre promedios de grupos. La correlación entre dos variables se evaluó por análisis de regresión lineal.

## RESULTADOS

En la figura 1 se expone la media de las curvas de la dinámica de la secreción de PTH regulada por calcio *in vivo* de los 7 pacientes urémicos con hiperparatiroidismo secundario y la media de las curvas *in vitro* de las glándulas obtenidas. Para facilitar la comparación entre los estudios *in vivo* e *in vitro*, la secreción de PTH se representa como un porcentaje de la estimulación máxima. Las curvas *in vivo* e *in vitro* fueron sigmoidales y muy similares. Por otro lado, el grado de inhibición máxima de PTH (PTH mínima) fue similar en ambos experimentos,  $30,5 \pm 8,1$  frente a  $33,6 \pm 5,4\%$  *in vivo* e *in vitro*, respectivamente ( $p = \text{NS}$ ), con una correlación directa muy significativa ( $r = 0,91$ ;  $p < 0,01$ ) (figura 2).

En los tejidos paratiroides de glándulas hiperplásicas, el aumento del calcio extracelular *in vitro* produce una disminución en la secreción de PTH que aparece con niveles de calcio tan bajos como 0,8 mM y una inhibición máxima de secreción de PTH con calcio sérico de 1,25 mM.

El *set point* de secreción de PTH fue mayor en el estudio *in vivo* que en el *in vitro*. El promedio del *set point* de secreción de PTH *in vivo* fue  $1,57 \pm 0,05$  mM, superior al valor *in*

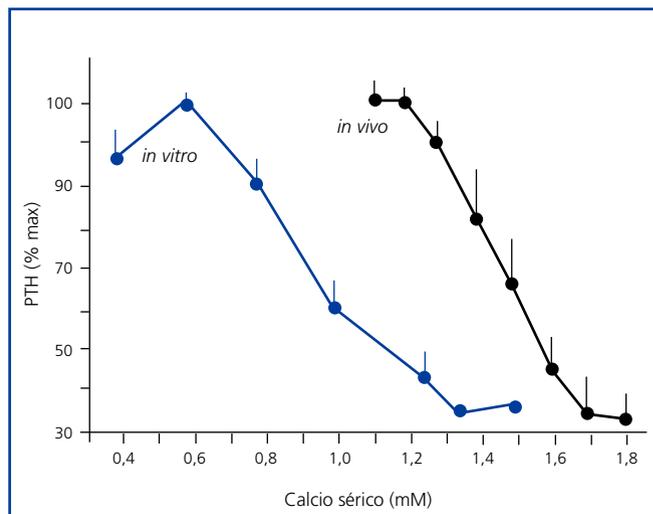


Figura 1. Curva sigmooidal (*in vivo* e *in vitro*).

*vitro*, que fue de  $1,27 \pm 0,07$  mM ( $p < 0,001$ ), sin correlación significativa ( $r = 0,465$ ;  $p = \text{NS}$ ) (figura 3). Resultados similares se obtuvieron cuando el *set point* se calculó como la concentración de calcio que reducía la secreción de PTH a la mitad de la secreción máxima y la mínima ( $1,46 \pm 0,05$  *in vivo* frente a  $0,92 \pm 0,05$  mM *in vitro*;  $p < 0,001$ )

El *set point in vivo* no se correlacionó con las concentraciones de PTH basales, máximas o mínimas (el valor de R fue 0,403, 0,229 y 0,624, respectivamente), aunque se correlacionó significativamente con la concentración de calcio sérico basal ( $r = 0,862$ ;  $p < 0,02$ ) (figura 4).

## DISCUSIÓN

Las células paratiroides responden, tanto *in vivo* como *in vitro*, a concentraciones crecientes de calcio iónico extracelular,

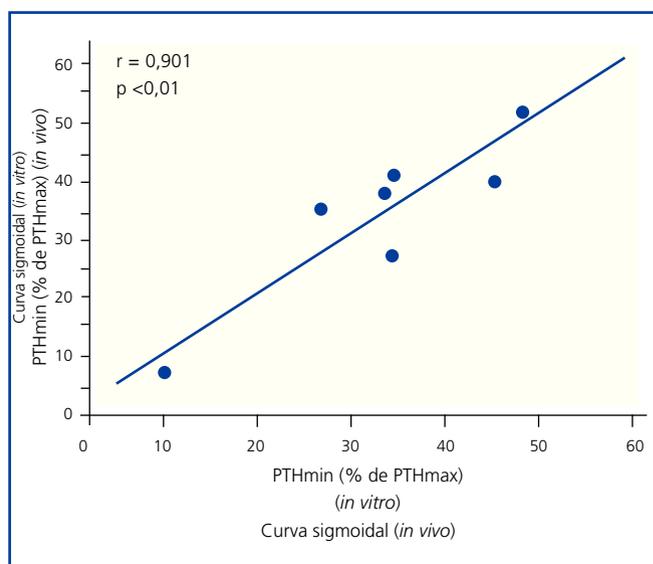


Figura 2. Correlación curva sigmooidal (*in vivo* frente a *in vitro*).

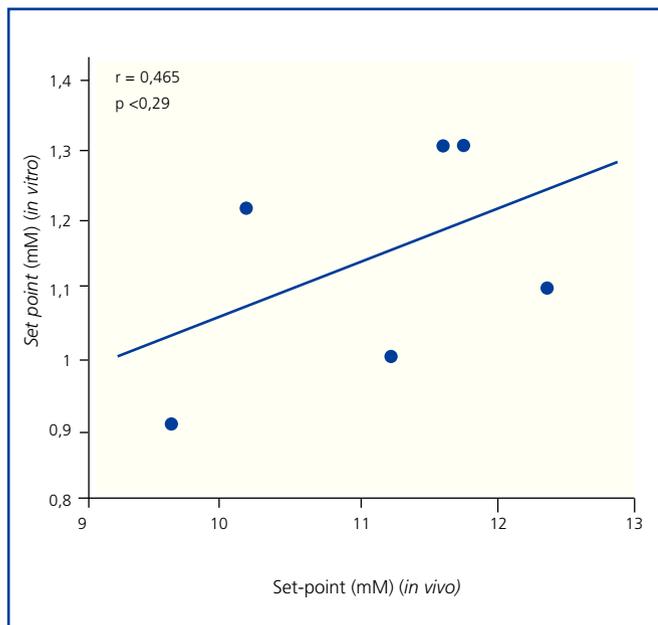


Figura 3. Correlación set point (in vivo frente a in vitro).

con una rápida disminución de la secreción de PTH, y a concentraciones decrecientes de calcio iónico extracelular a un rápido aumento de la secreción de PTH. Este efecto se encuentra mediado por una interacción directa de los iones de calcio con el receptor-sensor de calcio.

Esta relación entre la secreción de PTH y la concentración de calcio extracelular se puede expresar con una curva sigmoidea. Asimismo, la sensibilidad de la glándula paratiroides a la concentración de calcio extracelular puede definirse por el set point de calcio que se suele expresar como la concentración de calcio requerida para disminuir la secreción máxima de PTH a la mitad<sup>3,5</sup>, si bien también se puede expresar como la concentración sérica de calcio requerida para disminuir la secreción de PTH a la mitad de la diferencia entre el máximo y el mínimo<sup>6,7,11</sup>.

Existen diferentes estudios en los que se demuestra, tanto in vivo como in vitro, que la respuesta de la PTH a la concentración de calcio es anormal en pacientes con hiperparatiroidismo primario<sup>13,14</sup> y en pacientes urémicos con hiperparatiroidismo secundario<sup>15-17</sup>.

Otro estudio in vitro mostró una rápida regulación a la baja entre la expresión de los receptores sensibles al calcio extracelular y la concentración de calcio extracelular<sup>18</sup>.

Estudios in vitro usando células paratiroides aisladas de adenomas de glándulas hiperplásicas demostraron que el set point de la secreción de PTH era mayor que en el tejido paratiroideo normal, lo que sugiere una anormal regulación de la secreción de PTH regulada por calcio<sup>13-17</sup>. Sin embargo, un estudio in vivo en el que se comparaban voluntarios sanos y pacientes afectados de enfermedad renal crónica con

hiperparatiroidismo secundario no encontró diferencias en el set point de calcio de ambos grupos<sup>19</sup>.

Otros trabajos recientes han referido que los calcimiméticos, en estudios en ratas urémicas con hiperplasia de paratiroides, son capaces de incrementar el ARNm del receptor-sensor de calcio<sup>20</sup>. Asimismo, otro trabajo reciente ha comunicado que los calcimiméticos (Cinacalcet), en pacientes urémicos con hiperparatiroidismo secundario, son capaces de aumentar la sensibilidad de la glándula al efecto inhibitorio del calcio reduciendo el set point del calcio<sup>21</sup>.

La gran mayoría de trabajos que valoran la curva sigmoideal de secreción de PTH y el set point del calcio se han realizado in vitro o in vivo, pero la información que relaciona los resultados in vivo con los obtenidos in vitro es muy escasa.

En el presente estudio se compara la dinámica de la secreción de PTH in vivo (curva PTH-calcio) de pacientes urémicos con hiperparatiroidismo secundario con la dinámica obtenida in vitro usando glándulas paratiroides hiperplásicas de estos mismos pacientes tras la resección quirúrgica.

Aunque las formas de las curvas sigmoideas PTH-calcio fueron muy similares, el set point in vivo y la curva completa se desplazó a la derecha comparada con la curva obtenida in vitro. Sin embargo, en los estudios hubo una estrecha correlación entre la inhibición máxima de PTH obtenida in vitro e in vivo.

Se acepta que los valores de PTH máxima in vivo son un reflejo de la masa de la glándula paratiroidea<sup>3</sup>; además hay que tener en cuenta que in vivo el resultado probablemente muestra una respuesta combinada de todas las glándulas. En

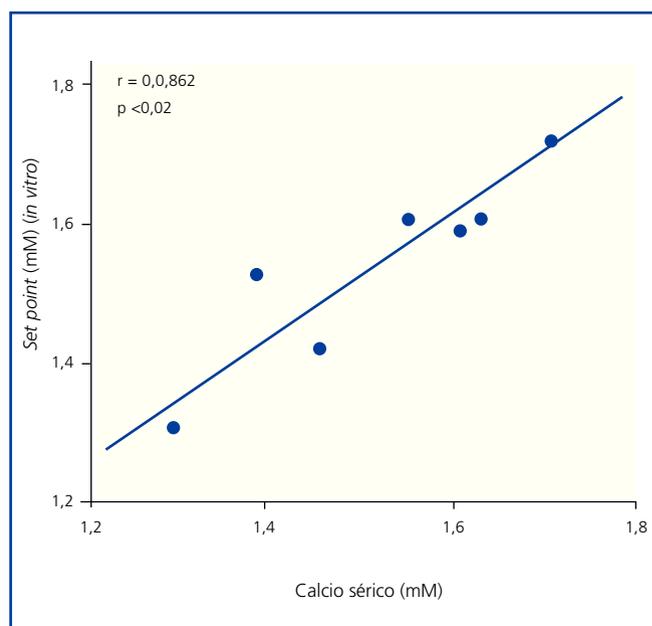


Figura 4. Correlación calcemia-set point (in vivo).

cambio, *in vitro* los resultados sólo reflejan la respuesta de una glándula determinada, lo que explicaría el hecho de que en nuestro estudio obtengamos curvas similares *in vivo* e *in vitro*, pero con un mayor *set point* y la curva más desplazada a la derecha en los estudios *in vivo*.

Nuestro estudio muestra también que el *set point* de la secreción de PTH regulada por calcio en pacientes con hiperparatiroidismo secundario se correlacionó de forma significativa con el calcio sérico basal, lo que confirma observaciones previas de pacientes en hemodiálisis<sup>22</sup>. Estos resultados sugieren que el *set point in vivo* de la secreción de PTH regulada por calcio está relacionado de una manera más cercana con la concentración de calcio sérico que con la severidad del hiperparatiroidismo secundario evaluada por el nivel de PTH en sangre. De ello se deduce que probablemente la glándula paratiroidea hiperplásica sería capaz de adaptarse a la concentración de calcio sérico, ya que las modificaciones del calcio sérico se asociaron con un cambio paralelo en el *set point* de la secreción de PTH<sup>23</sup>. Así pues, con los datos de nuestro estudio y otros publicados<sup>24</sup> podemos considerar que el grado de hipercalcemia y el aumento del *set point* en la secreción de PTH probablemente reflejan mejor la severidad del hiperparatiroidismo secundario.

En conclusión, el *set point in vivo* del calcio está más relacionado con la concentración sérica de calcio que con la concentración basal de PTH. Aunque hay diferencias entre el *set point* de calcio *in vivo* e *in vitro*, el grado máximo de inhibición de PTH y la dinámica de la secreción de PTH regulada por el calcio fueron similares en las dos circunstancias.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular  $Ca^{2+}$ -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366:575-80.
2. Chattopadhyay N, Mothal A, Brown EM. The calcium-sensing receptor: Window into the physiology and pathophysiology of mineral ion metabolism. *Endocr Rev* 1996;17:289-307.
3. Felsenfeld AJ, Llach F. Parathyroid gland function in chronic renal failure. *Kidney Int* 1993;43:771-89.
4. Saidak Z, Mentaverry R, Brown EM. The role of the calcium-sensing receptor in the development and progression of cancer. *Endocr Rev* 2009;30:178-95.
5. Kifor O, Moore FD, Jr, Wang P, Goldstein M, Vassilev P, Kifor I, et al. Reduced immunostaining for the extracellular  $Ca^{2+}$ -sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1598-1606.
6. 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.
7. Mathias RS, Nguyen HT, Zhang MY, Portale AA. Reduced expression of the renal calcium-sensing receptor in rats with experimental chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2067-74.
8. Felsenfeld AJ, Rodríguez M. The set point of calcium. Another view. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1722-5.
9. Goodman W, Salusky IB. Parathyroid gland function and the set point for PTH release: understanding the available data. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:16-8.
10. Parfitt AM. Relation between parathyroid cell mass and plasma calcium concentration in normal and uremic subjects. *Arch Intern Med* 1969;124:269-73.
11. Felsenfeld AJ, Rodríguez M, Aguilera-Tejero E. Dynamics of Parathyroid Hormone Secretion in Health and Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1283-305.
12. Burton K. A study of the conditions and mechanisms of the diphenylamine reaction for the colorimetric estimation of the desoxy-ribonucleic acid. *Biochem J* 1956;62:315-23.
13. Brown EM, Gardner DG, Brennan MF, et al. Calcium-regulated parathyroid hormone released in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1979;66:923-31.
14. Gardin JP, Patron P, Fouqueray B, et al. Maximal PTH secretory rate and set point for calcium in normal subjects and patients with primary hyperparathyroidism. *Min Elect Metab* 1988;14:221-8.
15. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:572-81.
16. Rudberg C, Akerstrom G, Ljunghall S, et al. Regulation of parathyroid hormone release in primary and secondary hyperparathyroidism-studies in vivo and in vitro. *Acta Endocrinol* 1982;101:408-13.
17. Wallfelt C, Gylfe E, Larsson R, et al. Relationship between external and cytoplasmic calcium concentrations, parathyroid hormone release and weight of parathyroid glands in human hyperparathyroidism. *J Endocr* 1988;116:457-64.
18. Mithal A, Kifor I. The reduced responsiveness of cultured bovine parathyroid cells to extracellular  $Ca^{2+}$  is associated with marked reduction in the expression of extracellular  $Ca^{2+}$ -sensing receptor mRNA and protein. *Endocrinology* 1995;136:3087-92.
19. Ramirez JA, Goodman WG, Gornbein J, et al. Direct in vivo comparison of calcium-regulated parathyroid hormone secretion in normal volunteers and patients with secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1489-94.
20. Mendoza FJ, López I, Canalejo R, Almadén Y, Martín D, Aguilera-Tejero E, et al. Direct upregulation of parathyroid calcium-sensing receptor and vitamin D receptor by calcimimetics in uremic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296(3):F605-13.
21. Valle C, Rodríguez M, Santamaría R, Almadén Y, Rodríguez ME, Cañadillas S, et al. Cinacalcet reduces the set point of the PTH-Calcium curve. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2430-43.
22. Rodríguez M, Caravaca F, Fernández E, et al. Evidence of both abnormal set point of PTH stimulation by calcium and adaptation to serum calcium in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Bone Min Res* 1997;12:347-55.
23. Borrego MJ, Felsenfeld AJ, Martín-Malo A, et al. Evidence for adaptation of the entire PTH-calcium curve to sustained changes in the serum calcium in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:505-13.
24. Drueke T. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1995;48:259-72.