

# Estudio del contenido de aluminio en paratiroides de ratas con insuficiencia renal e intoxicación aluminica crónica

J. B. Díaz López \*, P. C. D'Haese \*\*, E. J. Nouewen \*\*, L. V. Lamberts \*\*, J. B. Cannata \* y M. E. De Broe \*\*

\* Unidad de Investigación. Hospital General de Asturias. Universidad de Oviedo. Asturias. España.

\*\* Department of Nephrology and Hypertension. Antwerp University. Belgium.

## RESUMEN

El estudio del contenido de aluminio (Al) en las glándulas paratiroides y su posible efecto sobre los niveles séricos de parathormona (PTH) e histología celular a nivel de microscopía electrónica, fue llevado a cabo en ratas. Para ello se dividieron las ratas en cuatro grupos: grupo I: ratas normales control y grupos II, III y IV: ratas con insuficiencia renal. El grupo II fue utilizado como control de insuficiencia renal, al grupo III se le administró solución salina intraperitoneal (ip) durante cuarenta y cuatro días y al grupo IV se le administró Al ip durante el mismo tiempo.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos de ratas urémicas en cuanto a los niveles séricos de calcio, fósforo, magnesio, creatinina, urea ni de fosfatasas alcalinas. No obstante, el grupo de ratas intoxicadas con Al presentó unos niveles séricos de PTH significativamente más bajos ( $P < 0,01$ ) que las ratas urémicas no intoxicadas y un incremento significativo en el contenido en Al de las glándulas paratiroides. El estudio morfológico no mostró diferencias significativas entre las glándulas hiperplásicas de los tres grupos de ratas urémicas, salvo el hallazgo de grandes vacuolas autofágicas en las células paratiroides de las ratas intoxicadas con Al. Este hecho, junto a los resultados ya descritos de incremento en el contenido en Al de las glándulas paratiroides y de reducción de los niveles séricos de PTH, sugieren que la administración crónica de Al en ratas con insuficiencia renal ejerce un efecto inhibitorio directo sobre la secreción de PTH, el que parece producirse más sobre la liberación que sobre la síntesis de la hormona.

Palabras clave: **Aluminio y parathormona. Intoxicación aluminica. Contenido de aluminio en paratiroides. Liberación de parathormona. Aluminio en tejidos.**

## ALUMINIUM UPTAKE BY THE PARATHYROID GLANDS IN ALUMINIUM-LOADED RATS WITH RENAL FAILURE

### SUMMARY

We studied aluminium (Al) uptake by the parathyroid glands (PTG), and its possible effects on parathyroid hormone (PTH) secretion and PTG histology. Rats were divided into four groups: I: Normal rats; II: Uraemic control rats; III: Uraemic rats receiving daily intraperitoneal (ip) acidified saline over 44 days; and IV: uraemic rats Al-loaded with ip administration of elemental Al 1 mg/day for 44 days.

No significant differences were observed among the three uraemic groups in the serum values of Ca, P, Mg, creatinine, urea and alkaline phosphatases. However, the Al-loaded rats showed significantly lower serum PTH values than the

Correspondencia: Dr. J. B. Cannata.  
Unidad de Investigación.  
Hospital General de Asturias.  
Apartado 243. Oviedo.  
España.

Recibido: 12-II-87.  
Versión definitiva: 19-XI-87.  
Aceptado: 22-XI-87.

*non-loaded uraemic rats ( $25 \pm 6$  pg/ml vs.  $76 \pm 39$  and  $69 \pm 22$  pg/ml, respectively group IV vs groups II and III;  $P < 0.01$ ). Moreover, the PTG-Al-content was significantly higher in the Al-loaded rats compared with the non-loaded, as were Al-concentrations in serum, bone and liver. All the PTG from uraemic rats examined displayed marked hyperplasia, with significantly higher wet weights than those from normal rats ( $872 \pm 254$   $\mu$ g both PTG vs  $260 \pm 114$ ,  $P < 0.01$ ), and ultrastructural changes suggesting high cellular turnover. The only striking ultrastructural difference between the parathyroid cells of Al-loaded rats and the cells of the non-loaded remnant kidney rats, was the presence in the former of structures compatible with big phagosomes.*

*In conclusion, chronic Al loading in renal failure rats resulted in: 1) reduced serum PTH levels and, 2) significant increase of PTG-Al content, suggesting a direct inhibitory effect of Al on PTH secretion, which according to the morphological changes observed seems to be secondary to a decrease in PTH release, rather than to a reduced PTH synthesis.*

**Key words:** *Aluminium and parathyroid hormone. Aluminium intoxication. Aluminium uptake by the parathyroid glands. Parathyroid hormone release. Aluminium in tissues.*

## Introducción

La enfermedad ósea asociada al aluminio es hoy día una entidad patológica bien reconocida. No obstante, los mecanismos por los que el aluminio induce esta osteopatía no han sido plenamente dilucidados. Uno de los factores implicados ha sido el relativo hipoparatiroidismo observado en los pacientes con osteomalacia aluminica<sup>1, 2</sup>. De hecho, tanto clínica como experimentalmente la hipofunción paratiroidea se ha mostrado, al menos, como un factor permisivo en la patogenia de la osteopatía asociada al aluminio<sup>3-5</sup>.

Para explicar el relativo hipoparatiroidismo presente en la mayoría de los pacientes con intoxicación aluminica, se han postulado tanto mecanismos directos<sup>6, 7</sup> como indirectos<sup>8, 9</sup>. Sin embargo, en este campo persiste aún gran controversia, habiéndose puesto incluso en tela de juicio que el aluminio tenga realmente algún efecto sobre las paratiroides<sup>10</sup>. Recientes estudios «in vitro» apoyarían la hipótesis de que el aluminio ejerce una acción inhibitoria directa sobre la secreción de parathormona<sup>11-14</sup>. Este hecho se vería además respaldado por la observación de que el aluminio se acumula en las glándulas paratiroides<sup>15</sup> y por el reciente hallazgo de su localización ultraestructural a nivel de los gránulos de secreción<sup>16</sup>.

El presente estudio en ratas se realizó con la intención de investigar la acumulación y localización ultraestructural del aluminio en las paratiroides y su posible efecto sobre la liberación de parathormona.

## Material y métodos

Treinta y cinco ratas Wistar machos, de ocho a nueve semanas de edad, fueron divididas en cuatro

grupos. El grupo I fue utilizado como control con función renal normal y a los grupos II, III y IV se les indujo insuficiencia renal utilizando el modelo de remanente de riñón único. De estos tres grupos de ratas urémicas, el grupo II fue utilizado como control con insuficiencia renal y los otros dos recibieron, diariamente durante cuarenta y cuatro días por vía intraperitoneal, ya sea solución salina isotónica acidificada (grupo III) o cloruro de aluminio (grupo IV).

La creación del remanente de riñón se realizó ligando al menos tres ramas de la arteria renal principal del riñón derecho, seguido dos semanas más tarde de la nefrectomía total izquierda. En ambas cirugías se empleó éter como anestésico.

La administración de las soluciones de cloruro de aluminio y de solución salina se iniciaron una semana después de la nefrectomía izquierda, comenzando a partir de esa fecha el período que llamaremos experimental. La dosis total de aluminio elemento administrada al grupo IV fue de 42 mg. en cuarenta y cuatro días, y tanto el volumen administrado como el esquema de inyección fue el mismo tanto para las ratas que recibieron cloruro de aluminio como para las que recibieron solución salina acidificada.

El objeto de utilizar solución salina isotónica acidificada en lugar de solución salina normal fue el de exponer a este grupo a un mismo grado de sobrecarga ácida que el recibido por las ratas intoxicadas con cloruro de aluminio.

Todas las ratas tuvieron libre acceso al agua y fueron alimentadas con una dieta que contenía 0,59 % de fósforo, 0,60 % de calcio y 1,5 UI/g. de vitamina D<sub>3</sub>. Fueron pesadas semanalmente y sacrificadas a los cuarenta y cinco días del período experimental. En el momento del sacrificio se obtuvo sangre mediante punción cardíaca abierta para estudios bioquímicos séricos que incluían aluminio, parathormona, calcio total, fósforo, fosfatasa alcalina, magnesio,

urea y creatinina. Tras la obtención de sangre se procedió a la extirpación de ambas glándulas paratiroides, de ambas tibias y de una muestra de tejido hepático.

Los niveles séricos de aluminio se determinaron mediante espectrometría de absorción atómica (EAA) <sup>17</sup>. La parathormona se determinó por radioinmunoensayo, utilizando un antisuero anti-carboxiterminal (L-IX5) y usando fragmento sintético 53-84 de parathormona humana como marcador y como estándar <sup>18</sup>.

Las mediciones de calcio, fósforo, magnesio, urea, creatinina y fosfatasas alcalinas se realizaron con autoanalizador convencional.

#### Aluminio en tejidos

El aluminio en hueso, hígado y paratiroides fue medido mediante EAA, tras haber pesado y procesado las muestras inmediatamente, tal como se ha descrito en trabajos previos <sup>17</sup>. Las glándulas paratiroides de tres ratas de cada grupo fueron transferidas a tubos y pesadas en todos los grupos de ratas excepto en el de ratas urémicas control. El peso de las paratiroides se realizó en una microbalanza con precisión de 10 µg al pesar 1 mg. En todos los estudios se utilizó material especialmente descontaminado y preparado para ser utilizado en las determinaciones de aluminio <sup>17</sup>.

#### Estudio morfológico

Las paratiroides izquierdas de cuatro animales de cada uno de los grupos de ratas urémicas y de tres del grupo de ratas normales, fueron estudiadas mediante microscopía electrónica, utilizándose las paratiroides derechas para estudio microanalítico e inmunocitoquímico. Las paratiroides izquierdas, una vez extraídas, fueron fijadas en 2 % de glutaraldehído, 1 % de sucrosa y 0,1 M de cacodilato sódico y mantenidas en esta solución durante seis horas a 4° C. La postfixación se realizó en 2 % de tetróxido de osmio, con

tinción en bloque con 2 % de acetato de uranilo, deshidratación en acetona y embebidas en epon. El estudio morfológico se llevó a cabo en secciones ultrafinas teñidas con acetato de uranilo y citrato de plomo.

Con objeto de comparar posibles diferencias ultraestructurales entre las células paratiroides de los cuatro grupos de ratas, se obtuvieron 16 microfotografías mediante muestreo sistemático de una sección de cada una de las glándulas. Para ello se empleó un microscopio electrónico modelo EM (Zeiss, Oberkochen), con una magnificación inicial de x 4.400 y una magnificación final de x 14.670.

#### Análisis estadístico

Los resultados han sido analizados estadísticamente mediante el test de la t de Student o mediante el test de la U de Mann Whitney. Valor p < 0,02 fueron considerados significativos cuando se realizó test múltiple de la t de Student.

#### Resultados

Como muestra la tabla I la administración intraperitoneal de aluminio resultó en un marcado incremento tanto de los niveles séricos como de los tisulares de dicho elemento. El contenido en aluminio de las glándulas paratiroides, tanto expresado en ng/glándula como en µg/g., fue significativamente mayor en las ratas urémicas que recibieron aluminio que en los otros tres grupos de animales, no existiendo diferencias significativas entre estos últimos.

El resto de determinaciones analíticas y las variaciones de peso se resumen en la tabla II. Dentro de ellas destaca que las ratas urémicas intoxicadas con aluminio presentaron unos niveles séricos de parathormona significativamente menores que los de las ratas urémicas que no recibieron aluminio. Además, como era de esperar, las ratas urémicas no intoxicadas con aluminio presentaban un incremento signifi-

**Tabla I.** Concentraciones de aluminio. Resultados expresados como media y desviación estándar

Ratas	Normales	Urémicas	Urémicas + salino	Urémicas + aluminio
Suero .....	(6)	(6)	(5)	(7)
µg/l. ....	< 3***	< 2***	< 3***	847 ± 101
Hígado .....	(3)	(3)	(3)	(7)
µg/g. ....	0,26 ± 0,08**	1,47 ± 1,68**	0,21 ± 0,07**	92 ± 43
Hueso .....	(3)	(3)	(3)	(7)
µg/g. ....	1,17 ± 0,38***	1,90 ± 0,75***	1,45 ± 0,85***	70 ± 21
Paratiroides .....	(3)	—	(2)	(3)
µg/g. ....	5,6 ± 0,6**	—	2,4 ± 1,2*	13,7 ± 1,4
Paratiroides .....	(3)	(3)	(2)	(3)
ng/glándula .....	0,71 ± 0,29***	0,49 ± 0,12***	0,81 ± 0,04***	7,5 ± 0,42

Los paréntesis incluyen el número de determinaciones.

\* P < 0,02; \*\* P < 0,01; \*\*\* P < 0,001; comparado con el grupo de ratas urémicas + aluminio.

**Tabla II.** Datos bioquímicos y peso. Resultados expresados como media y desviación estándar

Grupo de ratas N.º de animales	I (6)	II (8)	III (7)	IV (7)
Variación de peso (en g.)	128 ± 38 <sup>b</sup>	101 ± 41 <sup>a</sup>	79 ± 61	-2 ± 62
Calcio mg/dl.	10,40 ± 0,53	10,24 ± 0,38	10,49 ± 0,94	10,40 ± 0,41
Fósforo mg/dl.	8,41 ± 0,91	9,27 ± 1,66	9,10 ± 1,44	9,39 ± 3,82
Magnesio mg/dl.	2,79 ± 0,24	3,55 ± 0,27 <sup>f</sup>	3,64 ± 0,32 <sup>f</sup>	3,64 ± 0,67 <sup>e</sup>
Fosfatasa alcalina UI	196 ± 42	170 ± 68	132 ± 69	214 ± 83
Urea mg/dl.	48 ± 4	168 ± 59 <sup>f</sup>	132 ± 63 <sup>f</sup>	190 ± 165 <sup>f</sup>
Creatinina mg/dl.	0,53 ± 0,23	1,46 ± 0,44 <sup>f</sup>	1,23 ± 0,67 <sup>f</sup>	1,47 ± 1,14 <sup>f</sup>
iPTH pg/ml.	32 ± 8	76 ± 39 <sup>ac</sup>	62 ± 22 <sup>bd</sup>	25 ± 6

<sup>a</sup>p < 0,01; <sup>b</sup>p < 0,001; comparado con el grupo IV; t de Student.

<sup>c</sup>p < 0,02; <sup>d</sup>p < 0,01; comparado con el grupo I; t de Student.

<sup>e</sup>p < 0,005; <sup>f</sup>p < 0,001; comparado con el grupo I; una cola, test de la U.

cativo de los valores de parathormona en comparación con las ratas con función renal normal (fig. 1).

Las ratas controles y aquellas con insuficiencia renal sin intoxicación aluminica ganaron peso a lo largo del período experimental, por el contrario no hubo incremento en las que recibieron cloruro de aluminio.

*Estudio morfológico*

Todas las paratiroides de ratas urémicas examinadas mostraron una marcada hiperplasia, con peso significativamente mayor que el de las glándulas de las ratas normales (872 ± 254 µg ambas paratiroides versus 260 ± 114, P < 0,01). En el estudio mediante

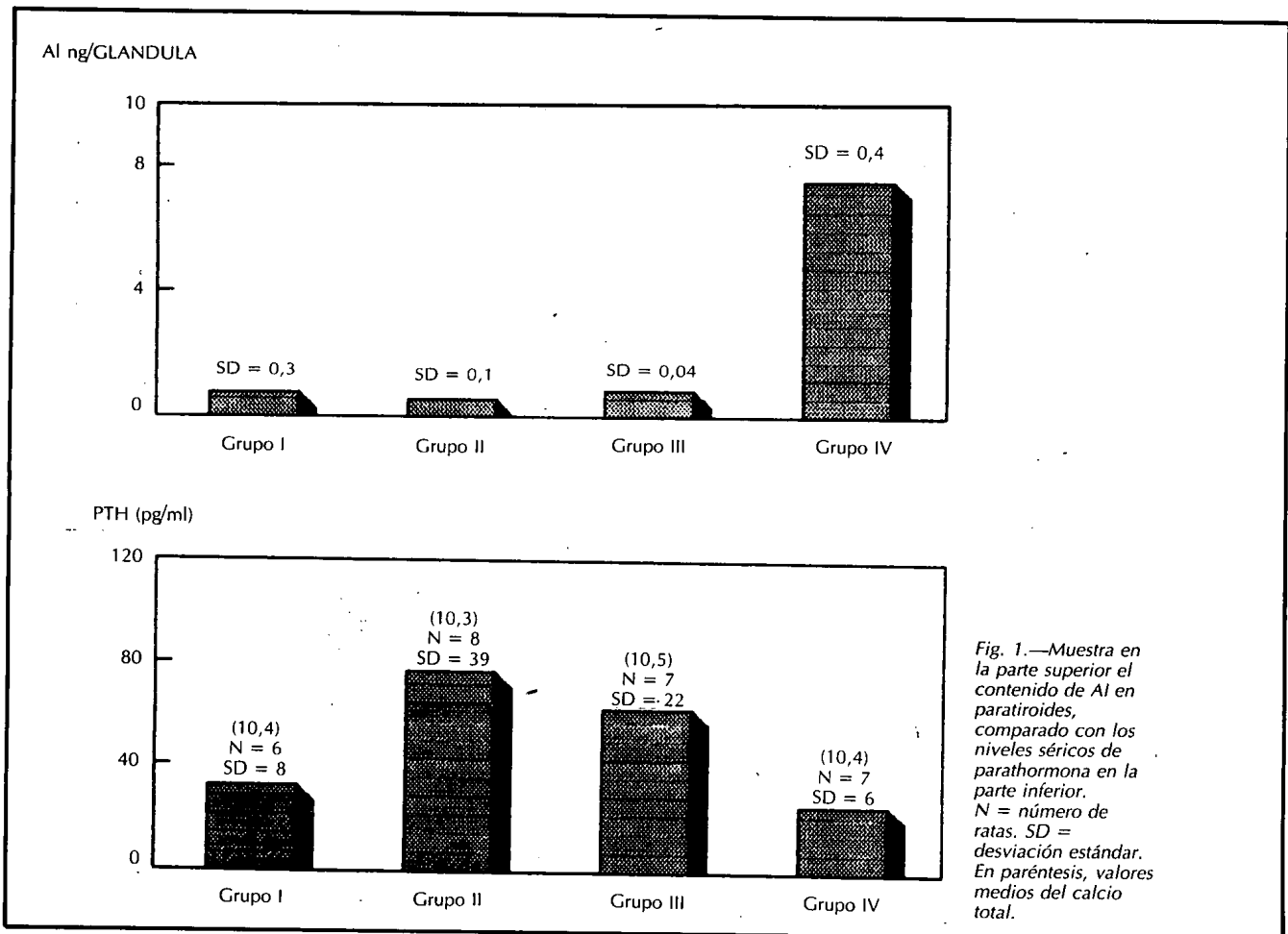


Fig. 1.—Muestra en la parte superior el contenido de Al en paratiroides, comparado con los niveles séricos de parathormona en la parte inferior. N = número de ratas, SD = desviación estándar. En paréntesis, valores medios del calcio total.

microscopía electrónica se observaron claras diferencias ultraestructurales entre las células paratiroides de las ratas urémicas y las de las ratas normales. La más llamativa de ellas fue el grado de interdigitación de la membrana citoplasmática, muy marcado en las células de las ratas urémicas (fig. 2).

Asimismo, en los tres grupos de ratas con insuficiencia renal se observó con una mayor frecuencia la presencia de mitocondrias aumentadas de tamaño



Fig. 2.—Microfotografía electrónica de la glándula paratiroidea de una rata urémica, mostrando una muy marcada interdigitación de la membrana citoplasmática (M), así como un incremento del retículo endoplásmico (R) y aparatos de Golgi dilatados (G).

con cuerpos mieloides en su interior e incremento del retículo endoplásmico rugoso, de aparatos de Golgi dilatados y del número de vacuolas lipídicas junto a un endotelio prominente a nivel capilar.

El número de gránulos de secreción fue muy escaso en los cuatro grupos de animales, aunque parecía existir mayor acúmulo en el grupo de ratas intoxicadas con aluminio. No obstante, debido a su escasez, no fue posible determinar con precisión ni la densidad por volumen celular ni el número exacto de estos gránulos de secreción en cada grupo. Desde el

punto de vista morfológico, la diferencia más evidente entre las células paratiroides de las ratas intoxicadas con aluminio en comparación con las ratas urémicas que no recibieron dicho metal, fue el hallazgo de un incremento en número y tamaño de estructuras compatibles con vacuolas autofágicas (fig. 3) observadas en todas las ratas intoxicadas con aluminio.

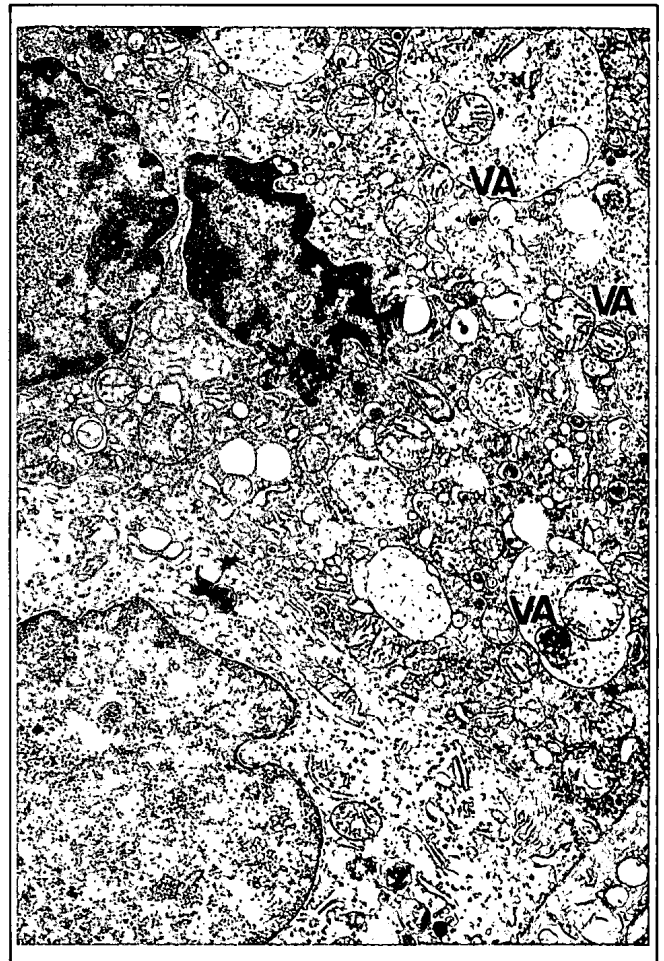


Fig. 3.—Microfotografía electrónica de la glándula paratiroidea de una rata urémica intoxicada con Al, observándose grandes vacuolas autofágicas (VA) con mitocondrias, polirribosomas, cuerpos mieloides, gotas de grasa y otro material no identificado en su interior.

## Discusión

Varios son los estudios que sugieren que el aluminio disminuye la secreción o liberación de parathormona<sup>8-12, 19, 20</sup>. Un argumento importante en favor de un papel directo del aluminio sobre la función paratiroidea ha sido el hallazgo de Cann y cols.<sup>15</sup>, quienes han encontrado concentraciones elevadas de dicho metal en las paratiroides de humanos y ratas en comparación con los niveles observados en tiroides y músculo cervical.

Sin embargo, en dicho estudio sólo las ratas ex-

puestas a dieta pobre en calcio mostraron concentraciones mayores de aluminio en paratiroides, además, y quizá en parte debido a la menor sensibilidad del método por ellos empleado para la determinación de aluminio (activación neutrónica), el contenido basal de aluminio en las paratiroides era sumamente elevado e incluso mayor que el obtenido en los otros tejidos analizados tras la intoxicación aluminica.

En el presente estudio la administración intraperitoneal de aluminio a ratas urémicas resultó en una franca acumulación de este metal en las glándulas paratiroides. Estas ratas mostraron a su vez concentraciones en hueso e hígado dentro del rango descrito en pacientes con intoxicación aluminica<sup>17</sup>. Además, los niveles séricos y tisulares de aluminio en los tres grupos de ratas no intoxicadas están en concordancia con los observados en población humana control<sup>21</sup>, no existiendo diferencias significativas entre los mismos.

En nuestro estudio, el incremento del contenido de aluminio en las paratiroides de las ratas intoxicadas se acompañó de unos niveles séricos de parathormona significativamente inferiores a los presentes en las ratas urémicas que no recibieron aluminio (fig. 1). Este hallazgo no se acompañó de otras diferencias significativas en los otros parámetros bioquímicos determinados, entre los que se incluía calcio total. Este hipoparatiroidismo relativo estaría en concordancia con los niveles inadecuadamente bajos de parathormona observados en pacientes con osteomalacia aluminica<sup>1, 2</sup>, con los resultados obtenidos recientemente en algunas experiencias animales<sup>22</sup>, con los resultados de estudios «in vitro»<sup>11-14</sup> y apoyaría la hipótesis de un efecto inhibitorio directo del aluminio sobre la secreción de parathormona<sup>19, 20</sup>.

En lo referente a cambios morfológicos, a diferencia con el estudio de Bourdeau y cols.<sup>14</sup>, en el que la disminución de la secreción de parathormona obtenida en cultivos «in vitro» utilizando concentraciones de aluminio superiores a 50 µg/l. se acompañó de alteraciones ultraestructurales, en nuestra experiencia no constatamos alteraciones tan severas, quizá por la diferencia existente entre la concentración de aluminio no ligado a proteínas en el suero de las ratas con el de la solución de perfusión «in vitro».

Sin embargo, en nuestro estudio, las paratiroides de las ratas intoxicadas con aluminio mostraron una marcada hiperplasia con signos de una elevada renovación celular, similar al observado en las paratiroides de las ratas urémicas no intoxicadas con aluminio. A nivel morfológico, la diferencia más llamativa entre estos dos grupos fue el incremento en número y tamaño de vacuolas autofágicas en las paratiroides de las ratas intoxicadas con aluminio. Este hallazgo podría estar en consonancia con el incremento en número de polifagosomas descrito por Cournot y

cols.<sup>13</sup> en las paratiroides humanas de pacientes con sobrecarga de aluminio.

En resumen, el hallazgo de concentraciones elevadas de aluminio en las glándulas paratiroides, junto a bajos niveles séricos de parathormona sin cambios en el calcio total, apoyan en nuestro estudio la hipótesis de una acción inhibitoria directa del Al sobre la secreción de parathormona. Algunos de nuestros hallazgos morfológicos, como el incremento de peso glandular, aparatos de Golgi dilatados, aumento del retículo endoplásmico, etc., favorecerían más bien un efecto supresor del aluminio sobre la liberación de parathormona, dado que a juzgar por estas observaciones la síntesis de la hormona estaría conservada o probablemente aumentada. Esto además concordaría con los resultados obtenidos «in vitro» por Morrisey y Slatopolsky<sup>11</sup> y con nuestra observación previa de presencia de aluminio en los gránulos de secreción<sup>16</sup>.

Esta y otras experiencias animales intentan remedar la situación de insuficiencia renal crónica e intoxicación aluminica de nuestros pacientes; sin embargo, el tiempo de mantenimiento de la situación de «uremia» es inferior al de los pacientes con esta patología y, por lo tanto, las extrapolaciones deben hacerse con precaución<sup>20</sup>. Estudios más prolongados podrían inducir otro tipo de variaciones, tanto en la morfología como en la función de la glándula paratiroidea.

#### Agradecimientos

A la Dirección de Política Científica y al Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social por el apoyo prestado a la investigación sobre toxicidad del aluminio sobre la glándula paratiroidea (proyectos CAICYT 2837/83 Co y FIS 87/1476).

A la doctora Aurora Astudillo, del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de Asturias, por su asistencia científica y técnica en la elaboración de este trabajo.

#### Bibliografía

1. Hodsman AB, Sherrard DJ, Wong EGC, Brickman AS, Lee DBN, Alfrey AC, Singer FR, Norman AW y Coburn JW: Vitamin D-resistant osteomalacia in haemodialysis patients lacking secondary hyperparathyroidism. *Ann Int Med* 94:629-637, 1981.
2. Llach F, Felsenfeld AJ, Coleman MD, Keveney JJ, Pederson JA y Medlock TR: The natural course of dialysis osteomalacia. *Kidney Int* 29:S74-S79, 1986.
3. Andress DL, Ott SM, Maloney NA y Sherrard DJ: Effect of parathyroidectomy on bone aluminum accumulation in chronic renal failure. *N Engl J Med* 312:468-473, 1985.
4. Vernejoul MC, Marchais S, London G, Marieux C, Bielakoff J y Miravet L: Increased bone aluminium deposition after subtotal parathyroidectomy in dialyzed patients. *Kidney Int* 27:785-791, 1985.
5. Alfrey AC, Sedman A y Chan YL: The compartmentalization and metabolism of aluminum in uremic rats. *J Lab Clin Med* 105:227-233, 1985.
6. Kraut JA, Shinaberger JH, Singer FR, Sherrard DJ, Saxton J, Miller JH, Kurokawa y Coburn JW: Parathyroid gland res-

- ponsiveness to acute hypocalcemia in dialysis osteomalacia. *Kidney Int* 23:725-730, 1983.
7. Andress D, Felsenfeld AJ, Voigts A y Llach F: Parathyroid hormone response to hypocalcemia in haemodialysis patients with osteomalacia. *Kidney Int* 24:364-370, 1983.
  8. Cannata JB, Briggs JD, Junor BJR, Beastall G y Fell GS: The influence of aluminium on parathyroid hormone levels in haemodialysis patients. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 19:244-247, 1982.
  9. Cannata JB, Briggs JD, Junor BJR, Fell GS y Beastall G: Effect of acute aluminium overload on calcium and parathyroid-hormone metabolism. *Lancet* 1:501-503, 1983.
  10. Alfrey AC: The case against aluminium affecting parathyroid function. *Am J Kidney Dis* 6:309-312, 1985.
  11. Morrisey J, Rothstein M, Mayor G y Slatopolsky E: Suppression of parathyroid hormone secretion by aluminum. *Kidney Int* 23:699-704, 1983.
  12. Morrisey J y Slatopolsky E: Effect of aluminum on parathyroid hormone secretion. *Kidney Int* 29:S41-S44, 1986.
  13. Cournot G, Bourdeau A, Plachot JJ, Jorgetti V, Le Charpentier Y, Wassef M, Bourdon R, Dubost C, Galle O, Drüeke T, Sachs Ch y Balsan S: Aluminium et hormone parathyroïdienne. En *Aluminium et insuffisance rénale*. Ed Drüeke et Rotterdam. Gambro, París, 131-137, 1984.
  14. Bourdeau AM, Plachot JJ, Cournot-Witmer G, Pointillart A, Balsan S y Sachs C: Parathyroid response to aluminum in vitro: ultrastructural changes and PTH release. *Kidney Int* 31:15-24, 1987.
  15. Cann CE, Prussin SG y Gordan GS: Aluminum uptake by the parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 49:543-545, 1979.
  16. Verbueken AH, Van de Vyver FL, Nouewen EJ, Roels F, De Broe ME y Van Grieken RE: Laser microprobe mass analysis (LAMMA) of parathyroid glands from dialysis patients. In *Trace Element-Analytical Chemistry in Medicine and Biology*, vol. 4. Ed P Brätter and P Schramel. Walter de Gruyter, Berlín, 1987 (en prensa).
  17. D'Haese PC, Van de Vyver FL, De Wolf FA y De Broe ME: Measurement of aluminium in serum, blood, urine, and tissues of chronic hemodialyzed patients by use of electrothermal atomic absorption spectrometry. *Clin Chem* 31:24-29, 1985.
  18. Bouillon R, Muls E y De Moor P: Influence of the thyroid function on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J Clin Endocrinol Metab* 51:793-797, 1980.
  19. Cannata JB, Díaz de Greñu MC, Díaz López B y Lamas J: Hipofunción paratiroidea en la intoxicación aluminica: análisis crítico de mecanismos implicados. *Nefrología* 6:S57-61, 1986.
  20. Cannata JB, Díaz JB, Díaz de Greñu MC, Fernández MJ, Peral V, Cuesta MV y Herrera J: The parathyroid gland and aluminium overload: an overview. En *Bone and renal failure. Contr to Nephrol*, 1987 (en prensa).
  21. De Broe ME, Van de Vyver FL, E Silva FJ, D'Haese PC y Verbueken AH: Measuring aluminium in serum and tissues: overview and perspectives. *Nefrología* 6:S41-S46, 1986.
  22. Finch JL, Bergfeld M, Martin KJ, Chan YL, Teitelbaum S y Slatopolsky E: The effects of discontinuation of aluminum exposure on aluminum-induced osteomalacia. *Kidney Int* 30:318-324, 1986.