

Modulación hormonal de la enfermedad ósea renal: ¿Un papel para la calcitonina?

F. Carrera, J. Vinhas, I. Rodrigues y A. Vaz

Centro Médico Nacional. Lisboa. Portugal.

RESUMEN

La calcitonina (CT) es una hormona cuyo papel e importancia fisiológica en humanos siguen siendo muy controvertidos. Numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran que la inhibición de la reabsorción ósea por acción directa sobre los osteoclastos parece ser un efecto farmacológico de la CT. Por otro lado, algunos autores sugieren que la CT también podría estimular la formación ósea, siendo, por tanto, posible que desempeñe también un papel en la osteogénesis.

Con el fin de evaluar la importancia de la CT endógena en la enfermedad ósea renal estudiamos 182 pacientes con insuficiencia renal crónica terminal y un tiempo de hemodiálisis de 40,3 meses. Se determinaron los niveles plasmáticos prehemodiálisis de calcio, fósforo, magnesio, potasio, aluminio, fosfatasa alcalina, PTH y CT. La existencia de reabsorción subperióstica fue estudiada por radiografías de las manos en 88 pacientes.

Verificamos que los pacientes con reabsorción subperióstica (RP) presentaban valores medios de CT significativamente inferiores a los enfermos sin RP. Además, constatamos que el cociente CT/PTH discriminaba mejor entre enfermos con y sin RP que la PTH o la CT aisladamente.

Dividimos los pacientes en dos grupos según los valores de fosfatasa alcalina (FA). En el grupo con FA normal (grupo I) encontramos correlaciones significativas de la CT endógena con los niveles plasmáticos de calcio ($r = 0,19$, $p < 0,05$), magnesio ($r = 0,24$, $p < 0,01$), potasio ($r = 0,21$, $p < 0,05$) y PTH ($r = -0,22$, $p < 0,05$). En el grupo con FA aumentada (grupo II) no encontramos ninguna correlación entre la CT y los referidos parámetros.

Comprobamos también que existía, tanto en el grupo I ($p < 0,05$) como en el grupo II ($p < 0,05$), una correlación negativa entre la FA y el cociente CT/PTH. Sin embargo, apenas encontramos correlaciones significativas de la FA con la CT ($r = 0,28$, $p < 0,01$) en el grupo I y con la PTH ($r = 0,63$, $p < 0,001$) en el grupo II.

Concluimos que la osteítis fibrosa parece estar asociada a niveles relativamente bajos de CT endógena, y que tanto los niveles de PTH como los de CT parecen tener importancia en su desarrollo. Con base en nuestros resultados (esencialmente las correlaciones de la FA con las dos hormonas calciotropas) y en los de otros autores, proponemos como hipótesis que la actividad de los osteoblastos sea modulada por la CT y la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ endógenas, mientras que el número de osteoblastos sería esencialmente modulada por los niveles de PTH.

Proponemos un modelo de hiperparatiroidismo secundario, en el cual éste se iniciaría por una reducción en la formación ósea inducida por déficit simultáneo

Recibido: 17-XI-86.
En versión definitiva: 3-X-88.
Aceptado: 20-X-88.

Correspondencia: Dr. Fernando Carrera.
Centro Médico Nacional.
Alameda Linhas de Torres.
1700 Lisboa. Portugal

de CT y de $1,25(OH)_2D_3$, existiendo en una segunda fase un aumento de la secreción de PTH que aumentaría el número de células óseas como mecanismo de compensación.

Palabras clave: **Calcitonina. Osteodistrofia renal. Insuficiencia renal crónica.**

HORMONAL MODULATION OF RENAL BONE DISEASE: A ROLE FOR CALCITONIN?

SUMMARY

The role and the pathophysiology of calcitonin (CT) in renal failure are still controversial issues. To evaluate the importance of CT in renal failure and particularly its relationship with renal bone disease, we have studied 182 patients on hemodialysis (HD) on whom we have determined serum concentrations of calcium total (Ca t), phosphate (Pi), magnesium (Mg^{++}), aluminium (Al), potassium (K^+), alkaline phosphatase (AF), parathormone (PTH) and calcitonin (CT) on blood drawn before HD. Hand radiography was performed on 88 patients in order to evaluate the existence of subperiosteal resorption (PR).

As a whole we have found positive correlations of CT with Ca^{++} ($p < 0.05$) and Mg^{++} ($p < 0.01$). Patients were divided into two groups based on their serum AF values: 1-normal, 2-elevated. In group 1 we have found positive correlations of CT with Ca t ($p < 0.05$), Mg^{++} ($p < 0.01$), K^+ ($p < 0.05$) and negative of CT with PTH ($p < 0.05$). In group 2 we found no correlation between CT and the other parameters. We have also verified that the group with PR had lower serum CT levels than the one without PR, and the difference could not be explained by the serum Ca^{++} concentrations in the two groups. In this study the CT/PTH ratio was more discriminative between patients with and without PR, than PTH or CT alone.

These results are consistent with the existence of several factors influencing the synthesis and/or secretion of endogenous CT, and with the theory of the relative deficiency of CT as a possible pathophysiological mechanism in the development of renal bone disease.

Key words: **Calcitonin. Renal osteodistrophy. Chronic renal failure.**

Introducción

De las hormonas reguladoras del metabolismo calcio-fósforo, la calcitonina es aquella cuyo papel e importancia fisiológica es más controvertida. Se ha sugerido que puede inhibir la reabsorción ósea^{1, 2}, y ello justifica la utilización de CT exógena en las situaciones de elevada remodelación ósea como la enfermedad de Paget. Por otro lado, algunos autores creen que la CT es capaz de estimular la formación ósea y por ello tener alguna influencia sobre la osteogénesis³.

Heynen y cols., en 1976⁴, sugirieron que la CT endógena podría tener un efecto protector frente a la enfermedad ósea renal y postularon que la osteítis fibrosa sería el resultado no sólo de un aumento de secreción de PTH, sino también de relativo déficit de CT. En años posteriores el mismo grupo encontró resultados que parecían confirmar esta hipótesis^{5, 6}.

Con todo, opiniones diferentes han sido publicadas⁷.

De todos los factores con importancia fisiológica capaces de influir en la síntesis y/o la secreción de CT, tanto en sujetos normales como en pacientes con IRC, la concentración sérica de calcio es el único generalmente aceptado; con todo, la importancia de otros factores como los niveles séricos de fósforo, magnesio o gastrina permanecen en discusión⁸.

Por otro lado, muchos de los estudios sobre este tema fueron realizados con muestras pequeñas. El objetivo de este trabajo es determinar cómo la evaluación de un gran número de pacientes es capaz de contribuir a clarificar algunos de estos aspectos conflictivos.

Material y métodos

Estudiamos 182 pacientes, 104 del sexo masculino y 78 del femenino (edad media: $50,1 \pm 14,5$ años;

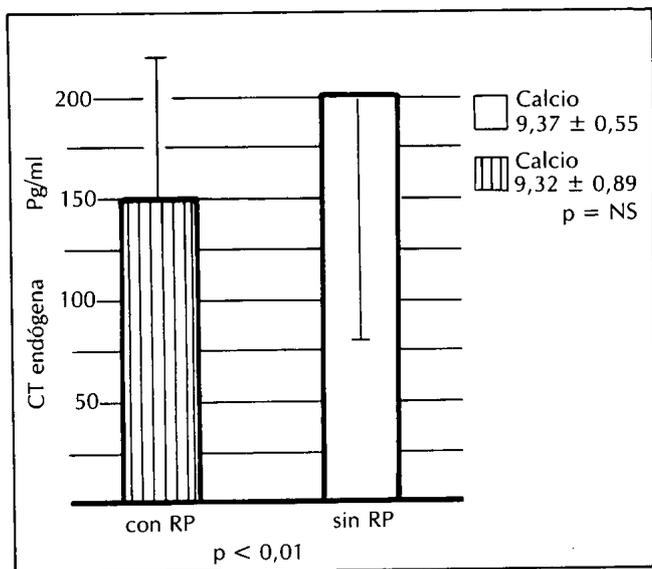


Fig. 1.—Valores medios de CT en pacientes en HD con y sin RP.

intervalo: veinte a ochenta y un años); con IRC y un tiempo medio de HD de 40,3 meses (intervalo: uno a ciento treinta y cinco meses). Contenido de calcio del dializado 3,5 mEq/l.

Ningún paciente tenía enfermedad hepática ni tomaba barbitúricos o anticonvulsivantes. Casi todos los pacientes tomaban hidróxido de aluminio y suplementos orales de calcio. Los pacientes realizaban nueve a quince horas de HD/semana y ninguno había sido sometido a paratiroidectomía.

Se determinaron los valores séricos prediálisis de calcio total, fósforo, magnesio, potasio, aluminio, fosfatasa alcalina, PTH y CT. Los pacientes no estaban en ayunas. Se utilizó espectrometría de absorción atómica (Perkin-Elmer 5000) para la determinación de aluminio (con horno de grafito) y magnesio (con llama). PTH y CT fueron determinadas por RIA (Inmunonuclear Corporation); para la determinación de PTH se utilizó antisuero para el fragmento carboxiterminal. Valores de referencia: PTH, 0,4-1,5 ng/ml; CT < 90 pg/ml. Los otros parámetros fueron determinados por técnicas habituales.

La reabsorción subperióstica fue evaluada por tres observadores diferentes, utilizando magnificación óptica (2 X) en las radiografías de manos de 88 pacientes.

Para el análisis estadístico se utilizaron el test *t* de Student, chi cuadrado y el análisis de regresión lineal.

Resultados

Ochenta y ocho pacientes, en los cuales hemos realizado radiografías de manos, fueron divididos en dos grupos, tomando como base la existencia o ausencia de reabsorción subperióstica. El primer grupo tenía valores de CT significativamente inferiores al segundo (fig. 1). La distribución de estos pacientes por edades y sexos está representada en la tabla I.

Además de esto y con un límite de 97,4 % de sensibilidad (representado en la figura 2 por las líneas

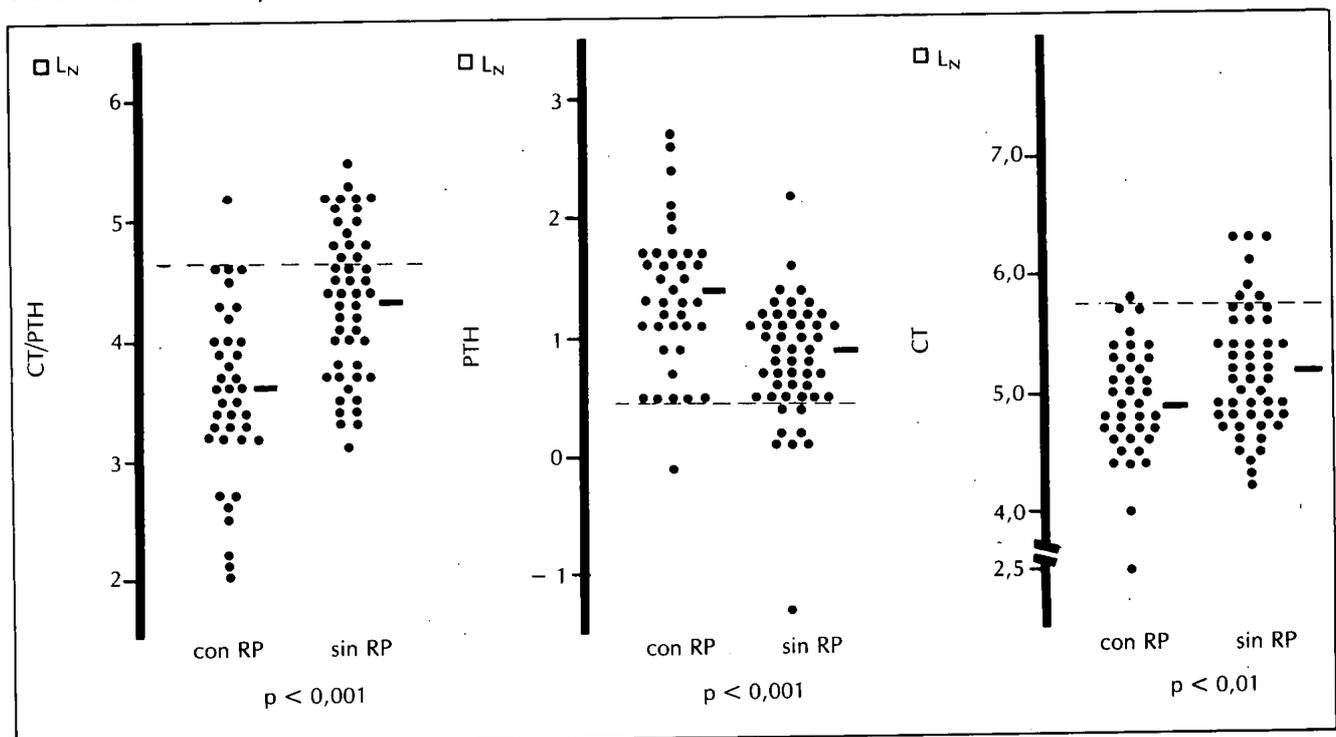


Fig. 2.—Comparación del cociente CT/PTH, PTH y CT en los pacientes en HD con y sin RP.

Tabla I. Media de edades \pm DS de los pacientes, divididos por sexos y por presencia o ausencia de reabsorción perióstica (RP) (Entre paréntesis se indica el número de pacientes en cada grupo)

	Varones	Hembras	Global
Con RP	54,1 \pm 12,7 \blacktriangle (15)	47,7 \pm 15,3 $\blacktriangle\blacktriangle$ (23)	50,2 \pm 14,4 * (38)
Sin RP	51,0 \pm 14,5 \bullet (28)	49,4 \pm 14,8 $\bullet\bullet$ (22)	49,8 \pm 14,8 ** (50)

* vs ** \blacktriangle vs $\blacktriangle\blacktriangle$ p = NS \bullet vs $\bullet\bullet$

discontinuas), hemos encontrado que el cociente CT/PTH es más discriminativo entre pacientes con y sin RP, que los valores de PTH ($p < 0,01$) o CT ($p < 0,004$) considerados separadamente (fig. 2).

Del total de los pacientes, 53,9 % presentaban niveles elevados de CT endógena. En las quinta y sexta décadas de la vida, las mujeres presentaban niveles de CT significativamente inferiores a los varones (fig. 3).

Los pacientes fueron también divididos en dos grupos según los valores de FA: grupo 1 con FA normal y grupo 2 con FA elevada. Los diferentes parámetros considerados fueron comparados entre los dos grupos (tabla II). Es importante referir que en el grupo 1 los pacientes tenían valores superiores de calcio e inferiores de fósforo, mientras que no existía ninguna diferencia en los valores de CT entre los grupos. En el grupo 1 encontramos correlaciones significativas entre la CT endógena con los valores séricos de calcio ($r = 0,19$, $p < 0,05$), Mg^{++} ($r = 0,24$, $p < 0,01$), K^+ ($r = 0,21$, $p < 0,05$) y PTH ($r = -0,22$, $p < 0,05$). Por el contrario, en el grupo 2 no encontramos ninguna correlación entre la CT y los referidos parámetros. Considerando el conjunto de los pacientes (grupos 1 + 2) encontramos correlaciones significativas entre la CT con el calcio sérico ($r = 0,16$, $p < 0,05$) y el Mg^{++} ($r = 0,21$, $p < 0,01$).

Presentamos separadamente las correlaciones de la FA con PTH, CT y CT/PTH que hemos encontrado en cada uno de los grupos (tabla III).

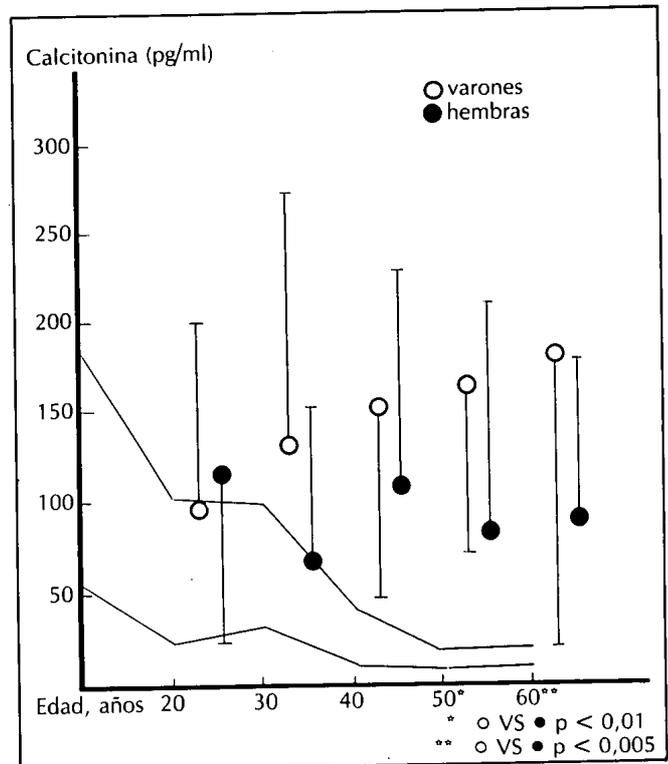


Fig. 3.—CT en pacientes en HD. Las diferencias relacionadas con el sexo sólo son evidentes después de la quinta década de vida.

Tabla III. Correlaciones de FA con PTH y CT y con el cociente CT/PTH

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1+2
PTH/FA	0,00	Pos. ($p < 0,001$)	Pos. ($p < 0,001$)
CT/FA	Neg. ($p < 0,01$)	0,00	0,00
CT/PTH/FA	Neg. ($p < 0,05$)	Neg. ($p < 0,05$)	Neg. ($p < 0,05$)

Nuestros resultados evidencian que la correlación entre la FA y CT/PTH es la única con significación estadística común a los dos grupos. Además de esto, apenas hemos encontrado correlación estadísticamente significativa entre la FA y la CT en el grupo 1, y la FA con la PTH en el grupo 2.

Tabla II. Media \pm DS de CT, PTH, FA, Ca^{++} , Pi, Al, Mg^{++} y K^+ , determinados en suero de los pacientes en HD

	CT	PTH	FA	Ca t	p	Al	Mg	K	CT/PTH
Grupo 1	114,5 \pm 129,9	1,9 \pm 1,9	131,6 \pm 37,3	9,3 \pm 0,8	4,6 \pm 1,5	41,0 \pm 24,0	2,5 \pm 0,5	5,6 \pm 0,8	159,9 \pm 287,9
Grupo 2	110,9 \pm 69,6	3,6 \pm 2,4	483,8 \pm 419,5	9,0 \pm 0,9	5,0 \pm 1,4	39,8 \pm 24,0	2,4 \pm 0,5	5,7 \pm 0,8	61,6 \pm 105,4
p	NS	< 0,0005	< 0,0005	< 0,02	< 0,05	NS	NS	NS	< 0,03

Discusión

El papel de la CT endógena en la especie humana y más concretamente en los pacientes con IRC sigue siendo motivo de controversia. A pesar de ello, numerosos estudios pudieron demostrar que la CT inhibe la reabsorción ósea en una gran variedad de especies tanto *in vitro* como *in vivo*. El mecanismo de esta inhibición no es claramente conocido, pero parece ser primariamente mediado a través de los osteoclastos³. Más aún, trabajos recientes^{3, 9} refieren alguna evidencia de que la CT puede aumentar la formación ósea estimulando la condrogénesis y aumentando la mineralización de la matriz. Estos trabajos, con todo, no permiten discriminar hasta qué punto el aumento en la formación ósea es el resultado del aumento del número de células óseas, de su actividad o de ambos factores. Por otro lado, algunos autores^{4, 5, 10} creen que la CT endógena puede tener un efecto protector frente a la enfermedad ósea renal, y que la osteítis fibrosa puede ser también debida al déficit relativo de CT endógena en la IRC. A pesar de todo ello no hay un consenso general sobre estos puntos y la importancia de la CT endógena en los humanos sigue siendo desconocida.

En el presente estudio nosotros hemos encontrado que los pacientes con RP en las radiografías de las manos tenían valores médios de CT sérica inferiores a aquéllos sin RP, y que esta diferencia no podía justificarse por los valores séricos de calcio. De esta forma, este hallazgo representa alguna evidencia de que la osteítis fibrosa se asocia con valores de CT sérica relativamente bajos. Resultados similares fueron obtenidos también por otros autores¹⁰. Hasta qué punto esta asociación representa una relación de causa-efecto es una cuestión que no puede contestarse en la actualidad. De forma añadida, en nuestro estudio hemos observado también que el cociente CT/PTH es más discriminativo entre pacientes con y sin RP que los valores séricos de CT o PTH considerados separadamente. Este hallazgo sugiere que ambas hormonas son probablemente importantes en la modulación de la osteítis fibrosa. Más aún, ello sugiere que ambas hormonas pueden jugar diferentes (¿opuestos?) papeles.

La mayoría de los autores han encontrado valores elevados de CT sérica¹¹⁻¹³; con todo, otros estudios refieren valores elevados y normales o simplemente normales^{10, 14}. En nuestro estudio hemos encontrado que 53,9 % de los pacientes tenían valores elevados de CT sérica (fig. 3).

La interpretación de los valores séricos de CT no es completamente clara debido a que la CT endógena es inmunológicamente heterogénea tanto en diversas enfermedades —carcinoma medular del tiroi-

des^{15, 16}, IRC¹³— como posiblemente en individuos sanos⁸. Más aún, pacientes con diferentes enfermedades pueden presentar diferentes patrones cromatográficos de CT sérica¹³. En la IRC la concentración de CT monomérica es relativamente baja, siendo predominantes los tipos de elevado peso molecular (probablemente hetero u homoagregados de CT, precursores de CT, etc.)^{8, 13}. Se estima que las fracciones de más elevado peso molecular de la hormona son biológicamente inactivas¹⁷. Por otro lado, no se sabe exactamente si los valores elevados de CT sérica que en general se encuentran en la IRC son debidos a una secreción aumentada, disminución del metabolismo y de la excreción, o a una combinación de ambos mecanismos. Se sabe que el riñón desempeña un importante papel en la excreción de CT y, por tanto, es presumible que una excreción disminuida sea un importante mecanismo de hipercalcitonemia en la IRC^{81, 19}. Por otro lado, es importante referir el considerable desacuerdo entre diferentes investigadores sobre la importancia fisiológica de varios factores en la secreción de CT. No solamente el fosfato sérico²⁰, sino también el calcio sérico^{8, 10, 21, 22}, magnesio sérico y muchos otros cationes divalentes han sido referidos como teniendo un efecto estimulante sobre la secreción de CT *in vitro* e *in vivo*⁸. Este es igualmente el caso de varias hormonas gastrointestinales como la gastrina y el glucagón⁸. En nuestro estudio hemos encontrado correlaciones positivas de la CT sérica con las concentraciones séricas de calcio, magnesio y potasio. Estos hallazgos pueden explicarse por el efecto estimulante de estos diferentes factores sobre la secreción de CT. Es importante recordar que estas correlaciones sólo se encontraron en el grupo 1. La ausencia de estas correlaciones significativas en el grupo 2 sugiere que en los pacientes de este grupo las células parafoliculares del tiroides podrían no ser capaces de responder a estímulos «normales». Entendemos que esta interpretación requiere confirmación a través de otros estudios en los que se produzcan estimulación de la secreción de CT por varios métodos (variaciones de la calcemia, magnesemia, etc.); existen algunos datos publicados que parecen apoyar esta hipótesis¹⁰.

Nosotros hemos considerado los valores de FA como un índice de actividad osteoblástica, y presumimos que valores séricos elevados de FA estaban asociados con estadios elevados de remodelamiento óseo.

Atendiendo a que el índice FA/CT/PTH fue la única correlación significativa entre la FA y las dos hormonas calciotropas, compartida por ambos grupos 1 y 2 ($p < 0,05$), sugerimos que el índice CT:PTH pueda reflejar los diferentes estadios de la enfermedad ósea renal con mayor exactitud que los valores séricos de CT o PTH aisladamente. La correlación positiva entre

PTH y FA encontrada en el grupo 2 ($p < 0,001$) y la ausencia de correlación entre FA y CT en este mismo grupo sugiere que en este estadio la PTH desempeña un papel predominante en la enfermedad ósea renal. Más aún, en el grupo 1 hemos encontrado una correlación negativa entre CT y FA ($p < 0,01$), mientras que no nos fue posible establecer ninguna correlación en este grupo entre FA y PTH. Una explicación posible para estos datos es que en este estadio las concentraciones séricas de PTH no constituyen un factor importante en el desarrollo de la enfermedad ósea renal y que la CT podría jugar el papel dominante. La correlación inversa que hemos encontrado entre CT y FA puede reflejar la deficiencia progresiva en la capacidad secretoria de las células-C al mismo tiempo que la enfermedad ósea se desarrollaría dentro de valores normales de FA sérica. Con todo, queremos hacer notar que la ausencia de valores de CT sérica significativamente inferiores en el grupo 2 cuando comparados con el grupo 1 constituye un hecho difícil de explicar con esta teoría.

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con IRC tienen valores séricos disminuidos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ desde los estadios iniciales de la enfermedad²³. Por otro lado, las acciones fisiológicas de la vitamina D en los humanos son en gran medida desconocidas. Recientemente, Malluche y cols.^{24, 25} han propuesto que una de las funciones de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sería mantener la actividad de las células óseas, y que la ausencia de este metabolito provocaría una disminución de la actividad de las células implicadas en la formación y reabsorción del hueso.

Basados en todos estos datos, nosotros podremos especular sobre la posibilidad de que los estadios iniciales de la enfermedad ósea renal pueden ser debidos a un déficit relativo de CT endógena y de vitamina D, los cuales pueden ser los responsables por una disminución progresiva de la formación ósea. En un segundo estadio los valores séricos de PTH podrían empezar a jugar un papel dominante, aumentando el número de células formadoras de hueso como un mecanismo de compensación. Esto provocaría asimismo un aumento en el número de células de reabsorción ósea. Este posible mecanismo de acción de la PTH fue especulado por Malluche y cols.²⁴⁻²⁶. La actividad de las células óseas sería así modulada, simultáneamente, por ambas hormonas (vitamina D y CT endógenas), mientras que el número de células óseas sería modulado por la PTH. Esta hipótesis podría explicar por qué en aquellas situaciones en las que únicamente existe déficit de una de las dos hormonas que modulan la actividad de las células óseas no se desarrolla hiperparatiroidismo, como el caso de déficit de CT en pacientes que sufrieron tiroidectomía total.

Bibliografía

1. Aliapoulos MA, Goldhaber P y Munson PL: Thyrocalcitonin inhibition of bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture. *Science* 151:330-331, 1966.
2. Friedman J y Raisz LG: Thyrocalcitonin: inhibitor of bone resorption in tissue culture. *Science* 150:1465-1467, 1965.
3. Glowacki J y Deftos LJ: The effects of calcitonin on bone formation. En *The effects of calcitonins in man*. Proc. 1st Int. Workshop in Florence. Masson Italia editori. Milano, pp. 133-140, 1983.
4. Heynen G, Kanis JA, Oliver D, Ledingham J y Russell RGG: Evidence that endogenous calcitonin protects against renal bone disease. *Lancet* 2:1322-1326, 1976.
5. Kanis JA, Earnshaw M y Heynen G: Changes in histological and biochemical indexes of bone turnover after bilateral nephrectomy in patients on hemodialysis. *N Engl J Med* 296:1073-1079, 1977.
6. Cundy T, Heynen G, Paton S, Ledingham JGG, Russell RGG, Oliver DO y Kanis JA: Biological activity of endogenous and exogenous calcitonin in patients with osteitis fibrosa and chronic renal failure. *Proc EDTA*. Robinson BHB y Hawkins JB (eds). Pitman Press, Bath, vol. 15:524-529, 1978.
7. Habener JF y Schiller AL: Pathogenesis of renal osteodystrophy —a role for calcitonin? *N Engl J Med* 296:112-114, 1977.
8. Austin LA y Heath H III: Calcitonin - Physiology and Pathophysiology. *N Engl J Med* 304:269-278, 1981.
9. Weiss RE, Singer FR, Gorn AH, Hofer DP y Nimni ME: Calcitonin stimulates bone formation when administered prior to initiation of osteogenesis. *J Clin Invest* 68:815, 1981.
10. Felletti C, Docci D, Capelli M y Bonomini V: Pathophysiology of endogenous calcitonin in chronic uremia. *Mineral Electrolyte Metab* 6:174-181, 1981.
11. Silva OL, Becker KL, Shalhoub RJ, Snider RH, Bivins LE y Moore CF: Calcitonin levels in chronic renal disease. *Nephron* 19:12-18, 1977.
12. Nielsen HE, Christensen CK y Olsen KJ: Serum calcitonin in patients with chronic renal disease. *Acta Med Scand* 205:615-618, 1979.
13. Lee JC, Parthemore JG y Deftos L: Immunochemical heterogeneity of calcitonin in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 45:528-533, 1977.
14. Cochran M, Hillyard CJ, Dew GJ y Martin TJ: Acute responsiveness to calcitonin in chronic renal failure. *British Medical Journal* 2:396-398, 1976.
15. Deftos LJ, Roos BA, Bronzert D y Parthemore JG: Immunochemical heterogeneity of calcitonin in plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 40:409-412, 1975.
16. Snider RH, Silva OL, Becker KL y Moore CF: Heterogeneity of calcitonin. *Lancet* 1:49-50, 1975.
17. Wright DR, Voelkel EF y Sides KM: Heterogenous forms of human calcitonin: direct assessment of biologic activity. *Clin Res* 25:404a, 1977.
18. Ardaillou R, Sizonenko P, Meyrier A, Vallée G y Beaugas C: Metabolic clearance rate of radioiodinated human calcitonin in man. *J Clin Invest* 49:2345-2352, 1970.
19. Ardaillou R: Kidney and calcitonin. *Nephron* 15:250-260, 1975.
20. Heynen G y Franchimont P: Human calcitonin and serum phosphate. *Lancet* 1:627, 1974.
21. Deftos LJ, Powel D, Parthemore JG y Potts JT Jr.: Secretion of calcitonin in hypocalcemic states in man. *J Clin Invest* 52:3109-3114, 1973.
22. Hennessy JF, Gray TK, Cooper CW y Ontjes DA: Stimulation of thyrocalcitonin secretion by pentagastrin and calcium in two patients with medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 36:220-203, 1973.
23. Wilson L, Felsenfeld A, Drezner MK y Llach F: Altered divalent ion metabolism in early renal failure: Role of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. *Kidney Int* 27:565, 1985.

24. Malluche HH: Efectos biológicos de la hormona paratiroidea y del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sobre el hueso. III Simposio Internacional de Actualización en Nefrología. Madrid, marzo 1985.
25. Malluche HH, Mathews C, Faugere MC, Fanti P y Friedler RM: $1,25(\text{OH})_2$ Vit D_3 maintains activity of bone cells and parathyroid hormone modulates number of bone cells in dogs with moderate renal failure. *Kidney Int* 29:165, 1986 (abstract).
26. Malluche HH, Reitz R, Endress D y Faugere MC: Serum parathyroid hormone levels predict preferentially osteoblastic activity in patients with renal failure. *Kidney Int* 27:122, 1985 (abstract).