

Etiopatogenia del hiperparatiroidismo secundario: factores que afectan a la secreción de PTH

M. Rodríguez, M D.

Unidad de Investigación, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

La disminución de la función renal produce alteraciones metabólicas que dan lugar a la aparición de niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH). El aumento de PTH circulante se empieza a detectar en estadios tempranos de la insuficiencia renal y el deterioro de la función renal se acompaña de un incremento progresivo de los niveles de PTH ¹. En animales se puede predecir un aumento de PTH en función de descenso de la función renal (fig. 1).

Regulación de la producción y secreción de PTH

La función de la PTH es mantener la concentración de calcio extracelular dentro de los niveles normales y es precisamente el *calcio extracelular* el principal regulador de la secreción de PTH ².

La relación entre la secreción PTH y la concentración de calcio extracelular sigue una función sigmoide representada esquemáticamente en la figura 2. Un descenso del calcio extracelular dentro del rango fisiológico se traduce en una gran estimulación de la secreción de PTH. Si la hipocalcemia es prolongada, además de estimular la secreción de PTH, produce un aumento del RNA mensajero de la PTH ³.

Otro factor importante en la regulación de la función de la célula paratiroide es el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (*calcitriol*), el cual actúa directamente sobre la célula paratiroide inhibiendo la síntesis del RNA mensajero de la PTH ⁴; por lo tanto, un descenso del calcitriol da lugar a un aumento de la producción de RNA mensajero de la PTH. La producción de calcitriol por el riñón depende de los niveles de PTH, fósforo y cal-

cio. El aumento de PTH estimula la producción de calcitriol; el aumento del fósforo, así como el de calcio, actúan directamente sobre el riñón inhibiendo la producción de calcitriol.

Hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal

La *hipocalcemia* observada comúnmente en enfermos con insuficiencia renal es un factor importante en el mantenimiento de niveles elevados de PTH. Sin embargo, en estadios tempranos de la insuficiencia renal, los niveles de calcio no suelen estar descendidos, y a pesar de ello la PTH está moderadamente incrementada. Estudios en animales urémicos han demostrado que no se necesita un descenso de la calcemia para que se desarrolle hiperparatiroidismo secundario ⁵. Esto quiere decir que en estadios iniciales de la insuficiencia renal hay otros factores, además de la hipocalcemia, que son responsables del desarrollo del hiperparatiroidismo secundario.

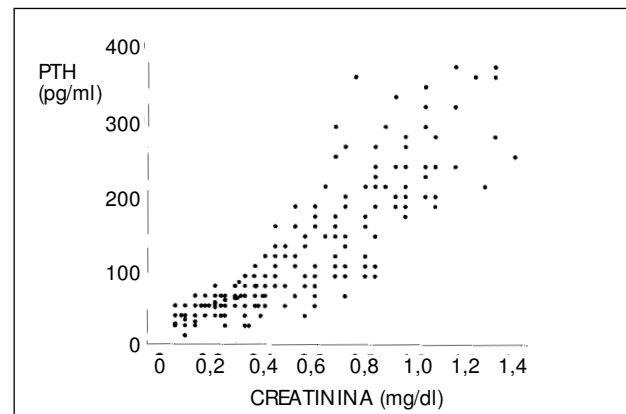


Fig. 1.—Aumento de los niveles de PTH en ratas con distintos grados de insuficiencia renal. El rango normal de creatinina sérica en ratas es 2-3 mg/dl.

Correspondencia: Mariano Rodríguez, M D.
Unidad de Investigación.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, s/n.
14004, Córdoba.

Una disminución de la masa renal funcionante da lugar a una *deficiencia de calcitriol*, lo cual «desinhibe» la producción de PTH mRNA. Además de la hipocalcemia y de la disminución del calcitriol, *la retención de fósforo*, consecuencia de la disminución del filtrado glomerular, es otro factor que, a través de distintos mecanismos, favorece el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario.

Alteración de la relación PTH-calcio

Estudios realizados *in vitro*⁶ y en pacientes urémicos⁷ han mostrado que en el hiperparatiroidismo secundario severo se necesitan niveles de calcio más altos de lo normal para inhibir la secreción de PTH (fig. 2). Esto ocurre porque en el hiperparatiroidismo secundario la curva sigmoide que relaciona la secreción de PTH y la concentración de calcio extracelular está desviada hacia la derecha. El «set point» de la curva PTH-calcio es el nivel de calcio sérico necesario para disminuir a un 50 % la máxima secreción de PTH. Este valor es representativo de la relación PTH-calcio y clásicamente se ha considerado que está aumentado en el hiperparatiroidismo secundario⁸. Delmez y cols.⁹ demostraron que en enfermos urémicos el tratamiento con calcitriol, además de disminuir los niveles de PTH, producía una disminución del, «set point». Estos datos sugirieron que el calcitriol aumentaba la sensibilidad de la célula paratiroide al calcio y, por tanto, en la insuficiencia renal la disminución de los niveles de calcitriol podría ser un factor responsable del aumento del «set point». Sin embargo, en estudios en animales con función renal normal y con deficiencia de calcitriol se observa que se produce un aumento de los niveles de PTH, pero no se observa un aumento del «set point»^{10,11}; parece ser que una deficiencia de calcitriol aislada no

causa un aumento del «set point». Finalmente, en un estudio reciente de J Ramírez¹² se comparó la curva PTH-calcio de pacientes en diálisis con la de voluntarios normales; los resultados demostraron que el «set point» de la curva PTH-calcio en enfermos urémicos con hiperparatiroidismo encontrándose que no estaba significativamente aumentado en comparación con la de los voluntarios normales. Es evidente que en la actualidad no existe uniformidad entre los autores con respecto al aumento del «set point» en hiperparatiroidismo secundario.

Hipocalcemia

Las causas de la hipocalcemia en la insuficiencia renal son: 1) disminución de la absorción intestinal de calcio debido al déficit de calcitriol; 2) resistencia del hueso a la acción calcémica de la PTH, y 3) precipitación del calcio por un efecto quelante del fósforo cuando los niveles de fósforo son excesivamente elevados¹³ (tabla I, fig. 3).

Tabla I. Hipocalcemia en insuficiencia renal

- 1) Disminución de la absorción intestinal de calcio:
 - a) Deficiencia de calcitriol:
 - Disminución masa renal.
 - Retención de fósforo.
 - b) Deficiencia de receptores de calcitriol (?).
- 2) Disminución de la respuesta del hueso a la acción calcémica de la PTH:
 - a) Retención de fósforo.
 - b) «Down Regulation» o insensibilización de las células óseas, debido a niveles persistentemente elevados de PTH.
 - c) Disminución del calcitriol.

La hipocalcemia se observa en insuficiencia renal avanzada; sin embargo, en estadios incipientes de la insuficiencia renal se mantiene normocalcemia posi-

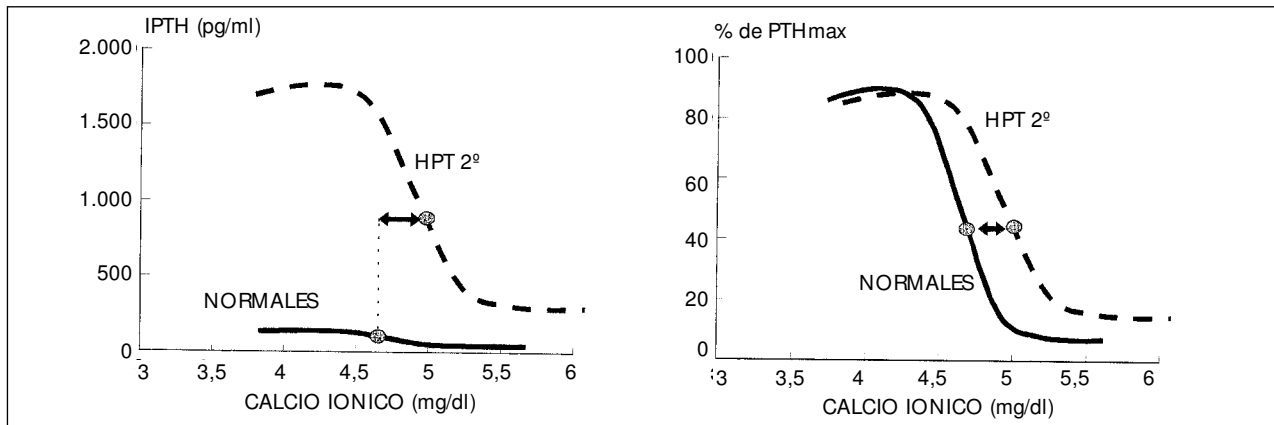


Fig. 2.—Representación de la secreción de PTH en función de la concentración de calcio extracelular. En la derecha, los valores de PTH están expresados en valor absoluto, en la izquierda en porcentaje de la secreción máxima. El punto señala el «set point».

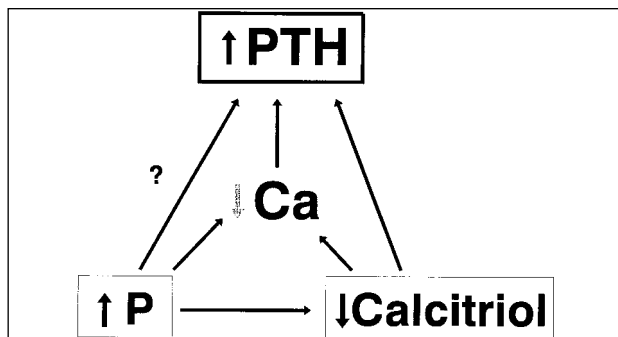


Fig. 3.—Representación esquemática de los factores que intervienen en la patógenia del hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal.

blemente porque el grado de descenso de calcitriol y el de acumulación de fósforo es sólo moderado y, sobre todo, porque ya existe una PTH moderadamente elevada que ejerce una acción calcémica evitando que la concentración de calcio descienda por debajo de lo normal.

Retención de fósforo

Si la ingesta de fósforo se mantiene, la disminución del filtrado glomerular da lugar a una acumulación de fósforo. La retención de fósforo es uno de los factores etiopatogénicos claves del hiperparatiroidismo secundario.

Estudios realizados en perros urémicos demostraron que una restricción de la ingesta de fósforo proporcional a la disminución del filtrado glomerular, evitaba el aumento de PTH¹⁴. Basándose en estos datos, se generó la hipótesis «trade off»: Cuando el filtrado glomerular desciende se acumula fósforo, que por un efecto quelante produce hipocalcemia, que a su vez estimula la secreción de PTH. El aumento de PTH favorece la fosfaturia, que ayuda a la restauración de los niveles normales de fósforo, de tal forma que, normalizado el fósforo, se restauraría la normocalcemia. Así, la normofosfatemia y la normocalcemia se mantendrían a expensas de niveles elevados de PTH. Con la progresión de la insuficiencia renal se acumularía más fósforo y, por lo tanto, se necesitarían niveles de PTH cada vez más elevados para mantener la calcemia normal. Toda esta hipótesis se basa en que el aumento de fósforo sérico disminuye directamente la concentración del calcio, sin embargo, como ya se ha dicho anteriormente, en los estadios iniciales de la insuficiencia renal los niveles de fósforo son normales y aun así existen niveles elevados de PTH. No existe duda sobre la importancia de fósforo en la génesis y mantenimiento del hiperparatiroidismo en la insuficiencia renal, sin embargo los mecanismos fisiopatológicos son algo más complejos que los propuestos en la hipótesis «trade off»;

Tabla II. Mecanismos de incremento de hormona paratiroidea por la retención de fósforo

- 1) Disminuye la síntesis de calcitriol.
- 2) Favorece directamente la hipocalcemia:
 - a) Produce resistencia a la acción calcémica de la PTH.
 - b) Aumenta el producto fósforo-calcio.
- 3) Aumenta directamente la producción de PTH (??).

cuando se propuso esta hipótesis no se conocían con suficiente precisión los efectos del fósforo sobre el calcitriol ni sobre el efecto inhibitorio directo del calcitriol sobre la producción de PTH.

La acumulación de fósforo participa en la génesis del hiperparatiroidismo secundario a través de varios mecanismos: 1) disminuye la producción de calcitriol; 2) favorece la hipocalcemia, y 3) datos recientes sugieren que un aumento de fósforo tiene un efecto estimulador directo sobre la PTH¹⁵ (tabla II).

El aumento de fósforo inhibe la hidroxilación del 25(OH)D₃ a 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol) en el riñón¹⁶. En la insuficiencia renal terminal existen muy pocas células renales funcionantes y, por lo tanto, variaciones del fósforo sérico no tienen la capacidad de regular la producción de calcitriol¹⁷; sin embargo, en la insuficiencia renal moderada una restricción del fósforo en la dieta produce un aumento significativo del calcitriol¹⁸, y, por el contrario, un exceso de fósforo desciende la producción de calcitriol¹⁹. Hay que tener presente que el exceso de fósforo favorece el hiperparatiroidismo secundario y el aumento de los niveles de PTH; por lo tanto, el efecto inhibitorio de fósforo sobre la síntesis de calcitriol está en parte contrarrestado por el efecto estimulador que la PTH tiene sobre la producción de calcitriol.

Estudios en humanos y en animales de experimentación han demostrado que la acumulación de fósforo disminuye directamente la respuesta del hueso a la acción calcémica de la PTH^{18, 20, 21}. No obstante, en animales con insuficiencia renal, la normalización del fósforo y del calcitriol mejora sólo parcialmente (aproximadamente en un 50 %) la respuesta calcémica²²; de ello se deduce que en la uremia hay otros factores adicionales que interfieren con la respuesta calcémica a la PTH. En animales con insuficiencia renal crónica, la desaparición de PTH circulante después de paratiroidectomía normaliza la respuesta calcémica a la infusión de PTH, exógena. Parece ser que, debido a los niveles altos de PTH existe una desensibilización («Down Regulation») de las células del hueso a la PTH. Niveles de PTH persistentemente elevados podrían mantener los receptores celulares ocupados con una activación celular persistente, de forma que, aunque incrementasen los niveles de PTH, no habría posibilidad de una respuesta adicio-

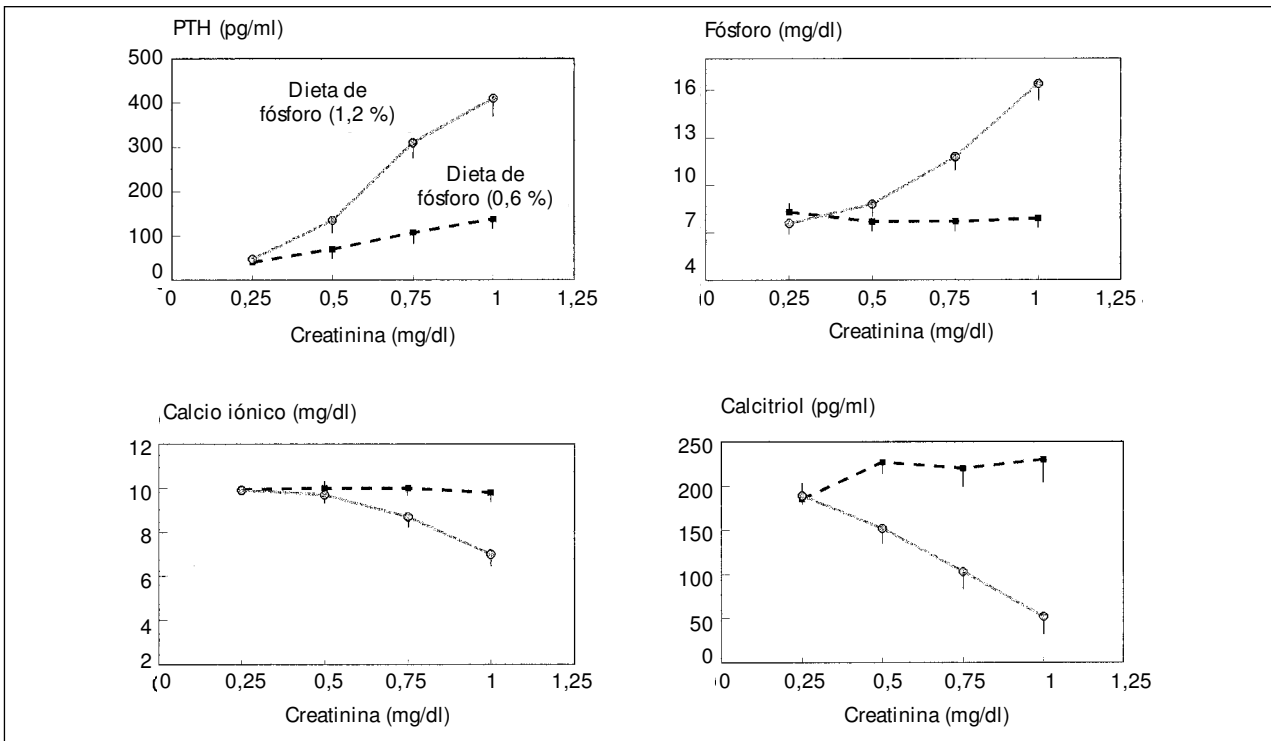


Fig. 4.—Cambios en los niveles séricos de PTH fósforo, calcio iónico y calcitriol en ratas con distintos grados de insuficiencia renal que están alimentadas con una dieta alta en fósforo (1,2 %) (en línea continua) o con una dieta moderadamente restringida en fósforo (6 %) (en línea punteada). (Adaptado con permiso de Bover y cols.²³.)

nal. Para que se produzca el fenómeno de «Down Regulation» es necesario que existan niveles elevados de PTH; por lo tanto, es posible que el fenómeno «Down Regulation» no sea un factor patógeno que inicia el hiperparatiroidismo secundario, sino que es responsable de perpetuar y agravar el hiperparatiroidismo ya establecido.

En ratas urémicas, una restricción moderada del fósforo en la dieta hace desaparecer la hipocalcemia y la hiperfosfatemia y aumenta los niveles de calcitriol (fig. 4)²³; la respuesta calcémica mejora, pero no se normaliza, y los niveles de PTH, aunque disminuyen marcadamente, no llegan a ser normales. La uremia *per se* podría ser responsable de una disminución de la respuesta calcémica a la PTH desde fases iniciales de la insuficiencia renal²⁴.

De acuerdo con trabajos recientemente publicados, parece ser que el aumento de fósforo estimula directamente la producción/secreción de PTH¹⁵; en perros con insuficiencia renal, después de manipulaciones en el contenido de calcio y fósforo en la dieta, se consiguió producir hiperparatiroidismo a pesar de mantenerse concentraciones normales de calcitriol y calcio; los niveles elevados de PTH sólo se pudieron atribuir a la presencia de hiperfosfatemia. Estos resultados sugieren que el fósforo podría afectar directa-

mente la secreción o producción de PTH por algún mecanismo intracelular aún no definido.

Deficiencia de calcitriol

El calcitriol es el más activo de los metabolitos de la vitamina D; se produce casi exclusivamente en el riñón bajo la acción de la enzima 1-alfa hidroxilasa. Una disminución de la masa renal da lugar a un descenso de la producción de calcitriol; conforme la insuficiencia renal avanza, los niveles de calcitriol descienden progresivamente; cuando el enfermo llega a tener una insuficiencia renal terminal, los niveles de calcitriol son muy bajos.

Un déficit de calcitriol contribuye al desarrollo del hiperparatiroidismo secundario a través de varios

Tabla III. Mecanismos de incremento de hormona paratiroidea por el déficit de calcitriol en la insuficiencia renal

- 1) Aumenta mRNA PTH.
- 2) Favorece hipocalcemia:
 - a) Disminución de la absorción de calcio.
 - b) Produce resistencia a la acción calcémica de la PTH.
- 3) Incrementa el «set point».
- 4) Disminución de los receptores de calcitriol en la uremia (?).

mecanismos independientes (tabla III): 1) favorece la hipocalcemia porque disminuye la absorción gastrointestinal de calcio, y además, de acuerdo con algunos autores, la acción calcémica de la PTH disminuye cuando el calcitriol está descendido²⁵; 2) el calcitriol tiene una acción directa sobre las células paratiroides; cuando los niveles de calcitriol son bajos se produce un aumento de la producción de RNAm PTH. Aunque algunos autores sugieren que el déficit de calcitriol es responsable del aumento del «set point» observado en el hiperparatiroidismo secundario⁹, los resultados obtenidos por otros autores en animales no urémicos con deficiencia de calcitriol no han confirmado un efecto directo del calcitriol sobre el «set point» de la curva PTH-calcio^{10,11}.

Estudios *in vitro* han demostrado que existen receptores de calcitriol en las células paratiroides y que el calcitriol disminuye la producción de mRNA PTH⁴. En insuficiencia renal, los niveles bajos de calcitriol dan lugar al aumento de la producción de PTH por lo tanto, la deficiencia de calcitriol puede producir hiperparatiroidismo sin necesidad de que exista hipocalcemia⁵. Una prueba palpable de la importancia del calcitriol en la generación del hiperparatiroidismo es el hecho de que la administración de calcitriol a enfermos con hiperparatiroidismo secundario reduce los niveles de PTH²⁶.

El papel preponderante del déficit de calcitriol en el desarrollo del hiperparatiroidismo en los estadios iniciales de la insuficiencia renal ha estado sujeto a debate porque, en enfermos con un filtrado glomerular moderadamente descendido (40-60 ml/min), los niveles de calcitriol no siempre están bajos²⁷. Considerando que la producción de calcitriol está estimulada por los niveles altos de PTH e inhibida por el acúmulo de fósforo. Se podría pensar que las diferencias de niveles de calcitriol observadas en distintos pacientes con insuficiencia renal son debidas no sólo al grado de disminución de la masa renal, sino también a diferencias en los niveles de PTH y a variabilidad en la ingesta de fósforo. Queda aún por aclarar en qué proporción la PTH es capaz de estimular y el fósforo inhibir la producción de calcitriol en la insuficiencia renal moderada.

En enfermos con insuficiencia renal moderada, una infusión de PTH produce un aumento significativo de los niveles de calcitriol; sin embargo, este aumento del calcitriol es menor que el observado en individuos con función renal normal²⁸. Otros autores han demostrado que aunque en la insuficiencia renal moderada el calcitriol tiende a estar levemente descendido, para un grado determinado de insuficiencia renal, los niveles de calcitriol se correlacionan positivamente con los de PTH²⁹. Por lo tanto, en la insuficiencia renal moderada existe aún un número sufi-

ciente de células funcionales que tienen la capacidad de producir calcitriol y responder al estímulo de la PTH, aunque esta respuesta sea menor que en situaciones de función renal normal. La restricción de la ingesta de fósforo en enfermos con insuficiencia renal moderada produce un aumento del calcitriol y una mejora de la respuesta calcémica a la PTH¹⁷. Con la restricción de fósforo en la dieta, la PTH desciende en parte porque aumenta el calcitriol, el cual disminuye el RNAm PTH; además, al mejorar la respuesta calcémica a la PTH, ya no se necesitan niveles tan altos de PTH para mantener la normocalcemia.

Durante los últimos años se han publicado estudios que demuestran que en la uremia existe una alteración en el número de receptores celulares de calcitriol^{30,31}; si ello es así, en la uremia se necesitarían niveles más elevados de calcitriol para conseguir el mismo efecto que en no urémicos. Sin embargo, estos hallazgos no han sido confirmados por otros autores y es en la actualidad un tema de controversia. Lo que sí se ha demostrado es que, en situaciones de hiperparatiroidismo severo con hiperplasia nodular de la glándula paratiroides, la densidad de receptores para calcitriol está disminuida en comparación con la hiperplasia difusa de la glándula paratiroides³².

En resumen, el descenso del calcitriol y la retención de fósforo participan, de forma independiente o en combinación, en la génesis y desarrollo del hiperparatiroidismo secundario. Quedan aún por estudiar algunos mecanismos y quizá descubrir nuevos factores que expliquen con mayor claridad la etiopatogé- nia del hiperparatiroidismo secundario, sobre todo en sus estadios más iniciales.

Bibliografía

1. Arnaud CD: Hyperparathyroidism and renal failure. *Kidney Int* 4:89-95, 1973.
2. Brown EM: Extracellular Ca²⁺ sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca²⁺ and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev* 71:371-411, 1991.
3. Yamamoto M, Igarashi T, Muramatsu M, Fukagawa M, Motokura T y Ogata E: Hypocalcemia increases and hypercalcemia decreases the steady-state level of parathyroid hormone messenger RNA in the rat. *J Clin Invest* 83:1053-1056, 1989.
4. Silver J, Russell Jy, Sherwood LM: Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 83:1349-1355, 1985.
5. López-Hilker S, Galcerán T, Chan YL, Rapp N, Martin KJy, Slatopolsky E: Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Clin Invest* 78:1097-1102, 1986.
6. Brown EM, Wilson RE, Eastman RC, Pallota Jy, Marynick SP: Abnormal regulation of parathyroid hormone release by calcium in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 54:172-179, 1982.
7. Voigt A, Felsenfeld AJ, Andress D y Llach F: Parathyroid hormone and bone histology: Response to hypocalcemia in osteitis fibrosa. *Kidney Int* 25:445-452, 1984.

8. Felsenfeld AJ, Llach F: Parathyroid gland function in chronic renal failure. *Kidney Int* 43:771-789, 1993.
9. Delmez JA, Tindira C, Grooms P, Dusso A, Windus DW y Slatopolsky E: Parathyroid hormone suppression by intravenous 1,25 dihydroxyvitamin D. A role for increased sensitivity to calcium. *J Clin Invest* 83:1349-1355, 1989.
10. Hendy GN, Stotland MA, Grunbaum D, Fraher LJ, Loveridge N y Goltzman D: Characteristics of secondary hyperparathyroidism in vitamin D-deficient dogs. *Am J Physiol* 256:E765-E772, 1989.
11. Cloutier M, Gascon-Barre M y D'Amour P: Chronic adaptation of dog parathyroid function to a low-calcium-high-sodium-vitamin D-Deficient diet. *JBone Miner Res* 7:1021-1027, 1992.
12. Ramírez JA, Goodman WG, Gorbein J, Menezes C, Moulton L, Segre GV y Salusk IB: Direct in vivo comparison of calcium-regulated parathyroid hormone secretion in normal volunteers and patients with secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1489-1494, 1993.
13. Adlet AJ, Ferrán N y Berlyne GM: Effect of inorganic phosphorus on serum ionized calcium concentration in vitro: A reassessment of the «trade-off Hypothesis». *Kidney Int* 28:932-935, 1985.
14. Slatopolsky E, Caglar S, Gradowska L, Canterbury JM, Reiss Ey Bricker NS: On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using «Proportional reduction» of dietary phosphorus intake. *Kidney Int* 2:147-151, 1972.
15. López-Hilker S, Dusso A, Rapp N, Martín KJ y Slatopolsky E: Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 259:F432-F437, 1990.
16. Tanaka Y y De Luca HF: The control of 25-hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus. *Arch Biochem Biophys* 154:566-574, 1973.
17. Lucas PA, Brown RC, Woodhead JS, Coles GA: 1,25-dihydroxycholecalciferol and parathyroid hormone in advanced chronic renal failure. *Clin Nephrol* 25:7-10, 1986.
18. Llach F y Masry SG: On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 61:601-606, 1985.
19. Tessitore N, Venturi A, Adami S, Roncari C, Rugiu C, Corgnatti A, Bonucci Ey Maschio G: Relationship between serum vitamin D metabolites and dietary intake of phosphate in patients with early renal failure. *Miner Electrol Metab* 13:38-44, 1987.
20. Somerville PJ y Kaye M: Evidence that resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in rats with acute uremia is caused by phosphate retention. *Kidney Int* 16:552-S60, 1979.
21. Rodríguez M, Martín-Malo A, Martínez ME, Torres A, Felsenfeld AJ y Llach F: Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: Role of phosphate and its effect on calcitriol. *Kidney Int* 40:1055-1062, 1991.
22. Rodríguez M, Felsenfeld AJ y Llach F: Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: Role of calcitriol and the effect of parathyroidectomy. *Kidney Int* 40:1063-1068, 1991.
23. Bover J, Rodríguez M, Trinidad P, Jara A, Martínez ME, Machado L, Llach F y Felsenfeld AJ: Factors in the development of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 45:953-961, 1994.
24. Bover J, Jara A, Trinidad P, Rodríguez M, Martín-Malo A y Felsenfeld AJ: The calcemic response to the PTH in the rat: The effect of elevated PTH levels and uremia. *Kidney Int* 46:310-317, 1994.
25. Massry SG, Stein R, Garty J, Arief AI, Coburn JW, Norman AW, Friedler RM: Skeletal resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in uremia: role of 1,25 (OH)₂D₃. *Kidney Int* 9:467-474, 1976.
26. Dunlay R, Rodríguez M, Felsenfeld A y Llach F: Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis patients. *Kidney Int* 36:1093-1098, 1989.
27. Feinfeld DA y Sherwood LM: Parathyroid hormone and 1,25(OH)₂D₃ in chronic renal failure. *Kidney Int* 33:1049-1058, 1988.
28. Ritz E, Seidel A, Ramisch H, Szabo A y Bouillon R: Attenuated rise of 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ in response to parathyroid hormone in patients with incipient renal failure. *Nephron* 57:314-318, 1991.
29. Prince RL, Hutchison BG, Kent JC, Kent GN y Retallack RW: Calcitriol deficiency with retained synthetic reserve in chronic renal failure. *Kidney Int.* 33:722-728, 1988.
30. Merke J, Hugel U, Gradzka I, Zlotkowski A, Bommer J, Mall G y Ritz E: Diminished parathyroid 1,25(OH)₂D₃ receptors in experimental uremia. *Kidney Int* 32:350-353, 1987.
31. Korkor AB: Reduced ³H-1,25-Dihydroxyvitamin D₃ in the parathyroid of patients with renal failure. *N Engl J Med* 316: 1573-1577, 1987.
32. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K y Seino Y: Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 92:1436-1443, 1993.