

Efecto inhibitorio del aluminio sobre la función paratiroidea. Estudio experimental en ratas con función renal normal y con insuficiencia renal crónica

M. J. Virgós, B. Díaz López, M. T. Allende, C. Gómez Alonso y J. B. Cannata

Unidad de Investigación. Hospital General de Asturias. Universidad de Oviedo. Asturias.

RESUMEN

Estudios previos han demostrado que el aluminio (Al) es capaz de inhibir la función paratiroidea. No obstante, todavía no están claros los posibles mecanismos implicados. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue valorar el efecto a corto plazo de una sobrecarga aguda de Al sobre la liberación de parathormona (PTH) y sobre su relación con los niveles de calcio iónico (Ca^{++}) en animales con función renal normal (FRN) y con insuficiencia renal crónica (IRC).

El trabajo se realizó con 19 ratas Wistar que completaron el estudio (10 con FRN y 9 con IRC). Se obtuvo una muestra de sangre basal a los quince, cuarenta y cinco, ciento veinte y doscientos cuarenta minutos, en las que se determinó Ca^{++} , PTH, Al y microhematócrito. Los animales, tanto con FRN como con IRC, fueron divididos en dos grupos: grupo A [(N = 9) 5 con FRN y 4 con IRC], al que se le administraron en infusión intravenosa 0,1 ml. de solución salina, y grupo B [N = 10) 5 con FRN y 5 con IRC], al que se le infundieron 0,5 mg. de Cl_3Al disueltos en 0,1 ml. de solución salina.

En ambos grupos se observó, tras la infusión, una disminución de los niveles de Ca^{++} probable y parcialmente secundarios a hemodilución. En el grupo A (infusión de salino) estos descensos de Ca^{++} se acompañaron de aumentos de PTH; por el contrario, en el grupo B (infusión de Al), pese al descenso de Ca^{++} , se observó una disminución de PTH, que fue significativa comparada con el grupo A ($p < 0,05$), a los quince y ciento veinte minutos en los animales con FRN y a los doscientos cuarenta minutos en aquellos con IRC.

Estos resultados demuestran por primera vez que el Al «in vivo» y de forma aguda es capaz de inhibir directamente la liberación de PTH. La prolongación de este efecto inhibitorio hasta los doscientos cuarenta minutos sugiere una acción adicional supresora del aluminio, probablemente a nivel intraglandular, interfiriendo ya sea la liberación o la producción de PTH.

Palabras clave: **Aluminio. Parathormona. Calcio iónico.**

Recibido: 27-IX-88.
En versión definitiva: 17-X-88.
Aceptado: 17-X-88.

Correspondencia: Dr. J. B. Cannata.
Unidad de Investigación.
Hospital General de Asturias.
Apartado 243.
33080 Oviedo.

INHIBITORY EFFECT OF ALUMINIUM ON PARATHYROID FUNCTION: EXPERIMENTAL STUDY IN RATS WITH NORMAL AND REDUCED RENAL FUNCTION

SUMMARY

Previous studies have shown that aluminium (Al) could inhibit parathyroid function. However controversy still remains about the possible mechanisms involved. Thus, the aim of this study was to evaluate the acute parathyroid hormone (PTH) response to intravenous Al infusion in animals with normal renal function (NRF) and chronic renal failure (CRF).

We studied 19 male Wistar rats (10 with NRF, 9 with CRF) divided them into two subgroups: group A (control) received 0.1 ml. of saline, group B: received 0.5 mg. of AlCl₃ in 0.1 ml. of saline. The infusions were performed in 2 minutes into the left jugular vein and blood samples for Al, Ca⁺⁺, PTH and packed cell volume (PCV) were obtained from the right jugular vein at 0, 15, 45, 120 and 240 minutes.

During the study PCV decreased in all rats, and there was a simultaneous and proportional decrease in serum ionized calcium (Ca⁺⁺) probably due to haemodilution. This change in serum Ca⁺⁺ was followed by different responses in PTH secretion. In group A (saline infusion) there was a proportional increase in PTH levels in animals with and without renal failure. On the contrary, in both subgroups B (Al infused animals), either with NRF or CRF, the decrease in serum Ca⁺⁺ was followed by a reduction in PTH secretion, to levels significantly lower the equivalent values in group A at 15, 120 and 240 minutes ($p < 0.05$, < 0.001). In Al infused animals serum Al remained significantly elevated ($p < 0.05$) throughout the study.

These results suggest that «in vivo», with and without renal failure, Al could directly inhibit PTH release as has been described in vitro.

Key words: Aluminium. Parathormone. Ionized calcium.

Introducción

En los últimos años ha adquirido especial trascendencia la investigación sobre toxicidad del aluminio. Este metal, que hasta hace poco se consideraba totalmente inocuo, ha demostrado ser el responsable de una serie de trastornos que se conocen fundamentalmente debido a su efecto en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC)^{1, 2}. Si bien en ésta el hiperparatiroidismo secundario es la regla, los pacientes intoxicados con aluminio presentan niveles de parathormona (PTH) inferiores a lo que cabría esperar³. Hoy día no existen dudas acerca de que el aluminio sea el responsable de esta inhibición de la función paratiroidea. A pesar de ello, todavía no están totalmente aclarados los probables mecanismos involucrados en esta inhibición⁴.

Por una parte se han sugerido vías indirectas de inhibición paratiroidea basadas en las elevaciones de calcio sérico inducidas por la hiperalbuminemia, las que aparecen tanto espontáneamente como con la utilización de vitamina D o derivados en pacientes con osteopatía inducida por el aluminio^{3, 5}. Por otra parte, en los últimos años está adquiriendo importan-

cia la idea de que el aluminio de forma directa también podría inhibir la síntesis y/o liberación de PTH^{6, 7}. Esta segunda hipótesis se sustenta fundamentalmente en los resultados obtenidos en trabajos experimentales «in vitro» por Morrissey y cols.⁸ e «in vivo» por Díaz López y cols.⁹ tras intoxicación aluminica crónica.

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue valorar «in vivo», tanto con función renal normal (FRN) como con insuficiencia renal crónica (IRC), el efecto agudo del aluminio sobre la función paratiroidea, con objeto de obtener más información que nos permita esclarecer su posible mecanismo de acción.

Material y métodos

El estudio se realizó con 19 ratas Wistar machos (10 con FRN y 9 con IRC), de peso medio 371 gramos, que completaron todas las fases del estudio, y de las que se pudo obtener sin hemólisis ni ninguna otra limitación técnica todas las muestras programadas (otros 36 animales, 17 con FRN y 19 con IRC,

que iniciaron el estudio no fueron incluidos por incumplir este requisito).

La IRC se consiguió mediante nefrectomía total unilateral y nefrectomía bipolar contralateral en un solo acto quirúrgico, iniciándose el estudio a las siete semanas de la intervención cuando la creatinina sérica había alcanzado valores medios de 1,08 mg/dl. partiendo de basales de 0,54 mg/dl. En todas se obtuvo una muestra de sangre basal y se determinó Ca^{++} , PTH, aluminio y microhematócrito (μHto), dividiendo a los animales tanto con FRN como con IRC en dos grupos:

Grupo A (control) [(N = 9) 5 con FRN y 4 con IRC], al que se le infundieron 0,1 ml. de solución salina.

Grupo B (infusión de aluminio) [(N = 10) 5 con FRN y 5 con IRC], al que se le infundieron 0,5 mg. de Cl_3Al (equivalente a 0,05 mg. de Al^{3+}) disueltos en 0,1 ml. de solución salina.

Tras la infusión, en el grupo con FRN se determinó PTH y aluminio a los quince, cuarenta y cinco y ciento veinte minutos, Ca^{++} a los cuarenta y cinco y ciento veinte minutos y μHto a los ciento veinte minutos; en el grupo con IRC se determinó PTH, Ca^{++} y μHto a los cuarenta y cinco, ciento veinte y doscientos cuarenta minutos y aluminio a los cuarenta y cinco y doscientos cuarenta minutos. Durante la infusión y hasta el final del experimento, los animales permanecieron anestesiados con pentobarbital sódico (Nembutal®), administrado por vía intraperitoneal a razón de 40 mg/kg. de peso. Hasta el momento de la infusión, los animales habían permanecido con una dieta de mantenimiento que contiene 0,15 mEq/g. de calcio y agua de bebida «ad libitum».

Las extracciones basales previas a la infusión y la propia infusión se realizaron en la vena yugular izquierda; las restantes extracciones se hicieron en la yugular derecha. Con objeto de evitar que se produjera hemólisis y para garantizar la entrada total de la solución, las yugulares se abordaron previa apertura quirúrgica de planos cutáneo y subcutáneo. Inmediatamente después de la extracción los sueros fueron centrifugados y congelados a -20°C hasta el momento de las correspondientes determinaciones analíticas.

Las muestras para aluminio se recogieron en tubos

de poliestireno, pretratados con ácido nítrico al 10 % siguiendo las normas establecidas para evitar la contaminación¹⁰. El análisis se realizó mediante espectrometría de absorción atómica con horno de grafito, utilizando: horno de grafito modelo HGA-600, muestreador automático, modelo AS-60, y espectrómetro de absorción atómica con corrector de fondo Zeeman, de la casa Perkin-Elmer, modelo Z-3030¹¹.

El Ca^{++} se midió con electrodo selectivo que desarrolla un potencial eléctrico proporcional a la concentración de Ca^{++} . En los animales con FRN se utilizó un electrodo selectivo (Nova 2) que requiere 400 μl . de suero. En los animales con IRC se utilizó un microelectrodo selectivo (Ciba-Corning® modelo 634-Ca/pH), basado en los mismos principios, cuya principal ventaja es la de permitir la lectura con 35 μl . de suero. La PTH se determinó por radioinmunoensayo utilizando el kit comercial rat PTH-MM de INC® que emplea un anticuerpo específico frente a la región 44-68 de la PTH humana y tiene reacción cruzada con la PTH-MM de rata. Los estándares liofilizados pertenecen a distintas concentraciones de PTH-MM de rata y sus concentraciones se expresan en pmoles/litro. Este kit ha demostrado responder a cambios agudos de la calcemia¹². Dado que en los animales con IRC la PTH presentó importantes variaciones individuales, en este grupo los resultados se han expresado como incrementos o disminuciones porcentuales de cada valor basal.

El análisis estadístico se realizó mediante el test de la t de Student para datos pareados en el seguimiento de cada grupo y no pareados para la comparación de los dos grupos.

Resultados

Los resultados de los animales con FRN se muestran en las tablas I y II. En ellas se puede observar cómo debido a las extracciones de sangre el μHto disminuyó a los ciento veinte minutos de forma similar en ambos grupos. El calcio iónico descendió en ambos grupos, siendo esta disminución significativa en el grupo que recibió sólo infusión de solución salina (grupo A).

Tabla I. Valores de μHto y aluminio (Al) en condiciones basales y a los quince, cuarenta y cinco y ciento veinte minutos de la infusión en ratas con FRN (media \pm SD). Grupo A: infusión de salino (N = 5). Grupo B: infusión de aluminio (N = 5). ** p < 0,01, y *** p < 0,005, comparando cada valor respecto de su basal.

		Basal	15'	45'	120'
μHto	Grupo A	53 \pm 5	—	—	38 \pm 6 ***
%	Grupo B	57 \pm 4	—	—	40 \pm 5 ***
Al^{3+}	Grupo A	21,5 \pm 9,3	33,6 \pm 5,1	35,2 \pm 17	44,3 \pm 26,3
$\mu\text{g/l}$	Grupo B	22 \pm 7,9	2.430 \pm 925 ***	2.008 \pm 754 ***	944 \pm 370 **

Tabla II. Variaciones de Ca^{++} y porcentajes de variación de PTH en ratas con FRN (media \pm SD). Grupo A: infusión de salino (N = 5). Grupo B: infusión de aluminio (N = 5). ** $p < 0,02$, comparando cada valor respecto de su basal

		15'	45'	120'
Ca^{++}	Grupo A	—	$- 0,201 \pm 0,10$ **	$- 0,201 \pm 0,12$ **
Variac.	Grupo B	—	$- 0,104 \pm 0,10$	$- 0,08 \pm 0,14$
PTH	Grupo A	$+ 51 \% \pm 61$	$+ 27 \% \pm 51$	$+ 38 \% \pm 52$
% variac.	Grupo B	$- 20 \% \pm 42$	$- 27 \% \pm 43$	$- 34 \% \pm 48$

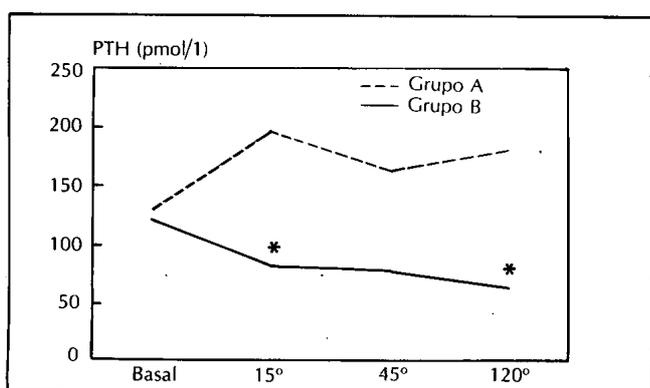


Fig. 1.—Valores de PTH en ratas con FRN. Se ha establecido la comparación entre los grupos A y B a los quince, cuarenta y cinco y ciento veinte minutos, * $p < 0,05$.

El comportamiento de la PTH fue distinto en los dos grupos (fig. 1), aumentando en el grupo A y disminuyendo en el grupo B (infusión de aluminio), existiendo entre ambos grupos de ratas diferencias estadísticamente significativas a los quince y ciento veinte minutos ($p < 0,05$).

En las tablas III y IV se detallan los resultados de los animales con IRC; en ellas se aprecia que las variaciones del μHto fueron menores debido a que, gracias a las mejoras técnicas ya reseñadas, las extracciones sanguíneas en esta fase del estudio fueron de menor volumen. Algo similar ocurrió con el Ca^{++} , en el que se observaron variaciones menos importantes que en los animales con FRN. Los niveles séricos de PTH aumentaron de forma significativa en el grupo A (control) en consonancia con los descensos del Ca^{++} . En contraste, en el grupo B, a pesar

del descenso del Ca^{++} en los primeros ciento veinte minutos, los niveles séricos de PTH no variaron de un modo importante. Cuando se comparó la respuesta de la PTH entre ambos grupos (fig. 2), al igual que con FRN, se observaron diferencias que llegaron a ser significativas a los doscientos cuarenta minutos ($p < 0,001$).

Las concentraciones de aluminio sérico se mantuvieron significativamente elevadas a lo largo de toda la experiencia en las ratas que recibieron aluminio (tablas I y III).

Discusión

El papel que ejerce el aluminio sobre la inhibición de la función paratiroidea es hoy día evidente a pesar de que aún no están totalmente aclarados los mecanismos implicados en la misma⁴. Estudios clínicos han puesto de manifiesto la influencia de la hipercalcemia mediada por aluminio como responsable del hipoparatiroidismo relativo de los pacientes en diálisis^{5, 13, 14}. Este mecanismo indirecto de inhibición no excluye la posibilidad de que además el aluminio directamente inhiba la liberación de PTH^{6, 7}. Existen evidencias crecientes que enfatizan la importancia de los mecanismos directos en la génesis de este hipoparatiroidismo^{8, 9, 15, 16}.

De hecho, en este trabajo, tanto en animales con FRN como en aquellos con IRC, hemos comprobado descensos de PTH coexistiendo no con elevaciones, sino, por el contrario, con descensos de Ca^{++} sérico. Estos descensos podrían ser parcialmente explicados, al menos en los animales con FRN, por la hemodifu-

Tabla III. Valores de μHto y aluminio (Al) a las siete semanas de IRC (basal) y a los cuarenta y cinco, ciento veinte y doscientos cuarenta minutos de la infusión (media \pm SD). Grupo A: infusión de salino (N = 4). Grupo B: infusión de aluminio (N = 5). * $p < 0,05$, y ** $p < 0,01$, comparando cada valor con su basal

		Basal	45'	120'	240'
μHto	Grupo A	47 ± 4	53 ± 2	49 ± 3	41 ± 6
%	Grupo B	56 ± 6	54 ± 8	53 ± 5 *	58 ± 6
Al^{3+}	Grupo A	$27,2 \pm 3,7$	$40,5 \pm 26,3$	—	$21,9 \pm 2,1$
$\mu\text{g/l.}$	Grupo B	$21,96 \pm 2,9$	1.866 ± 315 ***	—	879 ± 586 *

Tabla IV. Variaciones del calcio iónico y porcentaje de variación de parathormona en ratas con IRC a los cuarenta y cinco, ciento veinte y doscientos cuarenta minutos de la infusión (media \pm SD). Grupo A: infusión de salino (N = 4). Grupo B: infusión de aluminio (N = 5). * $p < 0,05$, ** $p < 0,02$ y *** $p < 0,01$, comparando cada valor con su basal

		45'	120'	240'
Ca ⁺⁺	Grupo A	- 0,029 \pm 0,06	- 0,131 \pm 0,07 *	- 0,103 \pm 0,10
Variac.	Grupo B	- 0,069 \pm 0,03 ***	- 0,09 \pm 0,05 **	- 0,06 \pm 0,05
PTH	Grupo A	+ 50 \pm 36	+ 40 \pm 23 *	+ 71 \pm 21 ***
% variac.	Grupo B	+ 17 \pm 21	+ 1,8 \pm 25	- 8 \pm 17

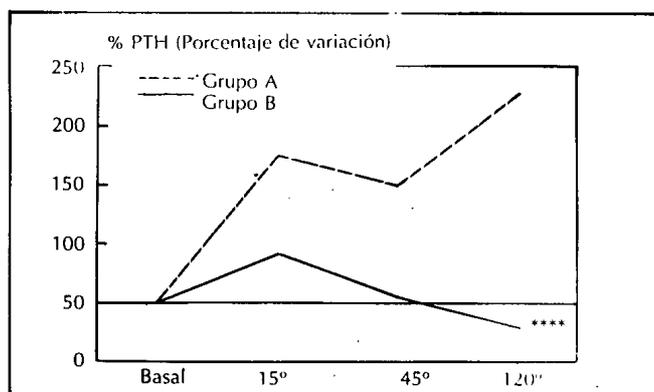


Fig. 2.—Variación de PTH en ratas con IRC tras la infusión aguda de aluminio comparadas con el grupo control, **** $p < 0,001$. .014 0,001.

ción secundaria a las extracciones sanguíneas; sin embargo, un menor grado de hipocalcemia, que llegó a ser significativo a los cuarenta y cinco minutos, se observó también en el grupo con IRC, pese a no objetivarse descensos importantes de μ Hto.

En todos los animales, tanto con FRN como con IRC, el descenso de Ca⁺⁺ debería haberse acompañado de incrementos de PTH. No obstante, esto sólo se observó en ambos casos en la infusión con salino y no así en aquellos animales que recibieron aluminio intravenoso, los que tuvieron una respuesta en la secreción de PTH opuesta a la esperada. En los animales con FRN la PTH disminuyó de forma significativa con respecto a sus propios basales en cuatro de las cinco ratas del grupo ($p < 0,05$), y únicamente no descendió en aquella rata que partía de valores bajos de PTH. En estos animales las diferencias de PTH entre ambos grupos fueron significativas a los quince y ciento veinte minutos. Este mismo efecto se observó en las ratas con IRC; en éstas, en los animales que recibieron aluminio el descenso del calcio iónico tampoco fue capaz de provocar incrementos de PTH; por el contrario, ésta apenas se modificó y al final de la experiencia descendió, llegando esta disminución a ser significativamente inferior ($p < 0,001$) a la variación del grupo control.

Por lo tanto, a la luz de estos resultados parece no haber ninguna duda acerca de la existencia de meca-

nismos directos en la supresión paratiroidea; de hecho, en la infusión con aluminio se consiguió inhibición no en situación de hipercalcemia, sino, por el contrario, con hipocalcemias manifiestas.

Otro de los objetivos de nuestro trabajo fue investigar si esta disminución de los niveles de PTH se debía a trastornos en los mecanismos de liberación o de producción de la hormona. Como se puede observar en las tablas, durante toda la experiencia la alumine-mia se mantuvo en niveles superiores a 800 μ g/l., cifras en las que por extrapolación se pueden observar todos los efectos tóxicos del aluminio en seres vivos. Con estas cifras ya se objetivaron diferencias en las variaciones de PTH entre el grupo control y aquel que recibió aluminio a los quince y cuarenta y cinco minutos, tiempos más indicativos de alteraciones de la liberación que de la síntesis de hormona. Estas diferencias entre ambos grupos se acentuaron a los ciento veinte y doscientos cuarenta minutos, lo que podría indicar un freno adicional sobre la secreción hormonal que podría deberse al efecto directo del aluminio a nivel intraglandular.

Apoyarían esta última hipótesis, por un lado, las experiencias previas con exposición alumínica subaguda o crónica, en la que casi sistemáticamente se han encontrado PTH inferiores a las esperadas y no siempre éstas han coexistido temporalmente con hiper-aluminemias llamativas¹⁷, y por otro lado el hallazgo de concentraciones elevadas de aluminio en la glándula paratiroidea^{9, 18}. De cualquier modo, en esta experiencia deliberadamente se han buscado hiper-aluminemias en los rangos de magnitud previamente utilizadas con células bovinas «in vitro»; con ellas podemos decir que hemos logrado observar por primera vez «in vivo» y de forma aguda variaciones en la PTH sugestivas de inhibición en la liberación de la hormona. Se necesitan futuros estudios para dilucidar con mayor precisión que la aquí detallada el papel fisiopatológico que juega este último mecanismo de supresión en presencia de IRC.

Agradecimientos

A lo largo de los últimos años, los estudios de aluminio y parathormona han recibido apoyo del Fondo de

Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FIS, 1476/87-1613/88) y de la Fundación para el Fomento de la Ciencia y Tecnología Aplicada en Asturias (FI-CYT, 1987-1988).

A María Luisa Rodríguez González por su colaboración en la elaboración del manuscrito y a José Luis Fernández Martín, Mercedes Serrano Arias y Francisco Alvarez por su colaboración técnica en la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Van de Vyver FL, Silva FJE, D'Haese PC, Verbueken AH y De Broe ME: Aluminium toxicity in dialysis patients. *Contr Nephrol* 55:198-220. Karger, Basel, 1987.
2. Ker DNS, Parkinson IS, Ward MK, Ellis HA y Bates BB: Epidemiological and clinical aspect of aluminium intoxication. Historical review. In *Aluminium et insuffisance renale*. Ed. Gambro. Paris, 149-158, 1984.
3. 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.
4. Cannata JB, Díaz de Greñu MC, Díaz López JB y Lamas J: Hipofunción paratiroidea en la intoxicación aluminica: análisis crítico de mecanismos implicados. *Nefrología* 6:57-61, 1986.
5. 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.
6. Andres DL, Felsenfeld AJ, Voigts A y Llach F: Parathyroid hormone response to hypocalcaemia in haemodialysis patients with osteomalacia. *Kidney Int* 24:364-370, 1983.
7. Kraut JA, Shinaberger JH, Singer FR, Sherrard DJ, Saxton J, Miller JH, Kurokawa K y Coburn JW: Parathyroid gland responsiveness to acute hypocalcemia in dialysis osteomalacia. *Kidney Int* 23:725-730, 1983.
8. Morrisey J, Rothstein M, Mayor G y Slatopolsky E: Suppression of parathyroid hormone secretion by aluminum. *Kidney Int* 23:699-704, 1983.
9. Díaz López B, D'Haese PC, Nouewen EJ, Lambers LV, Cannata JB y De Broe ME: Estudio del contenido de aluminio en paratiroides de ratas con insuficiencia renal e intoxicación aluminica crónica. *Nefrología* 8:35-41, 1988.
10. Cannata JB, Reguera MR, Fernández Soto I, Cuesta MV, Noval Vallina A y Sanz Medel A: Consideraciones metodológicas sobre recogida y almacenamiento de muestras para determinación de aluminio. *Nefrología* VI (supl 3):35-39, 1986.
11. Sanz Medel A, Rodríguez Roza R, González Alonso R, Noval Vallina A y Cannata JB: Atomic Spectrometric Methods (Atomic Absorption and ICP Atomic Emission) for the determination of aluminium at the ppb level in biological fluids. *JAAS* 2:177-184, 1987.
12. Díaz López JB, Cannata JB, D'Haese PC, Nouewen EJ, Díaz de Greñu MC, Allende MT y De Broe ME: Parathyroid hormone release in aluminium-loaded rats with and without renal failure. In *Trace Elements in Human Health and Disease* 20:43-46, 1987.
13. Boyce B, Fell GS, Elder HY, Junor BJR, Elliot HE, Beastall G, Fogelman I y Boyle IT: Hypercalcaemic osteomalacia due to aluminium toxicity. *Lancet* 2:1009-1013, 1982.
14. 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.
15. Morrisey J y Slatopolsky E: Effect of aluminum on parathyroid hormone secretion. *Kidney Int* 29:S41-S44, 1986.
16. 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.
17. O'Connor M, Garret P, Dockery M, Donohoe JF, Doyle GD, Carmody M y Dervan PA: Aluminum-related bone disease. Correlation between symptoms, osteoid volume, and aluminum staining. *Am J Clin Pathol* 86:168-174, 1986.
18. Cann CE, Prusin SG y Gordon GS: Aluminium uptake by parathyroid glands. *J Clin Endocr Metab* 49:543-545, 1979.