

Papel de calcio, calcitriol y sus receptores en la regulación de la paratiroides

N. Carrillo-López, J.L. Fernández-Martín, J.B. Cannata-Andía

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto Reina Sofía de Investigación. REDinREN del ISCIII. Universidad de Oviedo. Oviedo

Nefrología 2009;29(2):103-108.

RESUMEN

El mecanismo de regulación de los niveles de Parathormona (PTH) es complejo, y en él intervienen diversos factores: los fundamentales son el calcio, el calcitriol y el fósforo. El mecanismo de acción de calcio y calcitriol tiene lugar a través de sus receptores específicos, el Receptor-sensor de Calcio (CaR) y el Receptor de Vitamina D (VDR). Estos dos factores tienen efecto no sólo sobre sus receptores específicos sino que pueden modificar en sentido positivo al otro receptor, potenciando sus acciones y demostrando un efecto cooperativo entre ambos. Además de calcio y calcitriol, los fármacos que se utilizan en el tratamiento de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) también actúan directa o indirectamente sobre CaR y VDR y, por tanto, también son responsables de la regulación de la paratiroides.

INTRODUCCIÓN

La progresión de la ERC implica la puesta en marcha de múltiples mecanismos de regulación compensadores. Entre ellos, una estimulación de la glándula paratiroides con el consecuente incremento de los niveles sistémicos de PTH. A lo largo de los años, se han ido identificando un cúmulo de factores, desencadenantes del hiperparatiroidismo secundario, los cuales, además, podrían ser responsables del aumento de la morbimortalidad que se observa en pacientes en diálisis.¹⁻³

La regulación de los niveles de PTH se encuentra controlada por un mecanismo complejo de retroalimentación, en el cual los niveles de calcio iónico,⁴ el calcitriol⁵ o sus derivados^{6,7} o los niveles bajos de fósforo⁸ inhiben la secreción de PTH. También se han descrito otros factores que pueden actuar so-

bre la glándula paratiroides modificando la síntesis y/o secreción de PTH, entre los que se encuentran el aluminio,⁹ los estrógenos,¹⁰ el magnesio, los corticoides, ciertas citoquinas¹¹ y, más recientemente, se ha añadido a esta lista el Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (FGF-23), capaz de inhibir directamente la síntesis y secreción de PTH.¹²

Los mecanismos de regulación de la glándula paratiroides se ven mediados por receptores, entre los que destacan el CaR, el VDR y el receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR). Aunque muchos de los procesos de regulación se encuentran específicamente mediados por estos receptores, el papel que éstos desempeñan y su regulación son controvertidos. Los efectos del calcio, calcitriol e incluso del fósforo sobre la función de la paratiroides tienen lugar a través de mecanismos específicos. Sin embargo, también existe otra serie de acciones indirectas que depende de la estrecha conexión e interrelación entre calcio, calcitriol y fósforo sobre los receptores de calcio y vitamina D en la regulación de la paratiroides.

En este artículo pretendemos revisar y actualizar de un modo crítico el papel de los receptores CaR y VDR en la producción de PTH.

CALCIO Y RECEPTOR DE CALCIO

El calcio iónico extracelular es el principal regulador de la paratiroides.¹³ Niveles de calcio bajos estimulan la secreción de PTH en cuestión de minutos, mientras que niveles elevados inhiben la liberación de la hormona y, además, favorecen su degradación dentro de las propias células paratiroides.¹⁴ El resultado es una respuesta de la glándula paratiroides de tipo sigmoidal, en la que pequeños cambios en calcio iónico extracelular provocan grandes variaciones de PTH, consiguiéndose su máxima inhibición en hipercalcemia.

Los efectos del calcio sobre la PTH están mediados por su receptor específico, el CaR,¹⁵ un receptor perteneciente a la familia de los receptores acoplados a proteínas G que se encuentra en la membrana de las células de la glándula. Un

Correspondencia: Jorge B. Cannata-Andía
Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral.
Instituto Reina Sofía de Investigación.
Hospital Universitario Central de Asturias.
metoseo@hca.es

revisiones cortas

aumento en el calcio extracelular es sentido por el CaR, que hace que se desencadenen unas cascadas de señalización intracelular que, en último término, llevan a una inhibición de la síntesis y secreción de PTH.

Aunque la expresión del CaR, tanto de su ARN mensajero (ARNm) como de proteína, puede verse alterada en multitud de circunstancias, en la mayoría de los casos las razones por las que esto ocurre no han sido esclarecidas. Varios estudios han observado un dramático descenso en la expresión de CaR en cultivos de células paratiroides dispersas o en monocapa,^{16,17} pero no cuando las glándulas se cultivan enteras, en fragmentos o en láminas.¹⁸ A la vista de estos resultados, y aunque el mecanismo subyacente es desconocido, parece que la expresión del CaR depende de la estructura tridimensional del tejido. De hecho, cuando se cultivan células paratiroides dispersas en una matriz de colágeno que permite la reagrupación de las mismas de una forma similar a la del tejido paratiroideo (pseudoglándula), la expresión del receptor se recupera.¹⁹

Por otro lado, aunque la principal acción del CaR es sentir el calcio, la expresión y concentración del CaR en glándulas paratiroides no parece depender de los niveles de calcio extracelular. Estudios *in vivo* han demostrado que animales alimentados con una dieta alta o baja en calcio no muestran diferencias en los niveles de CaR en glándulas paratiroides, sugiriendo que el calcio no tiene un efecto regulador sobre su propio receptor.^{20,21} No obstante, a la hora de interpretar y analizar resultados, es fundamental tener en cuenta que en los estudios *in vivo* las variaciones en uno de los factores que regulan la PTH a su vez pueden inducir cambios en los otros factores que también son capaces de regular la PTH, pudiendo enmascarar o afectar el verdadero efecto del factor que estamos estudiando. En un reciente estudio de nuestro grupo,²² tratamos de responder a estos interrogantes modificando sólo uno de los reguladores y manteniendo constantes al resto. Así, comprobamos en glándulas paratiroides de ratas normales que concentraciones crecientes de calcio disminuían los niveles de ARNm de PTH, pero no la expresión de CaR, indicando que este efecto se debía a la activación del receptor pero no a un aumento de sus niveles. Durante las 24 horas de cultivo con distintas concentraciones de calcio los niveles de ARNm y de proteína del receptor no sufrieron variaciones, incluso duplicando la concentración de calcio presente en el medio de cultivo (figura 1).

CALCITRIOL Y RECEPTOR DE VITAMINA D

El calcitriol también es un importante regulador de la glándula paratiroides y ejerce un efecto directo sobre la secreción de PTH, ya que actúa sobre la síntesis del ARNm de la hormona inhibiéndola.¹⁴

El calcitriol actúa sobre la glándula paratiroides a través de su receptor específico, el VDR, un receptor de alta afi-

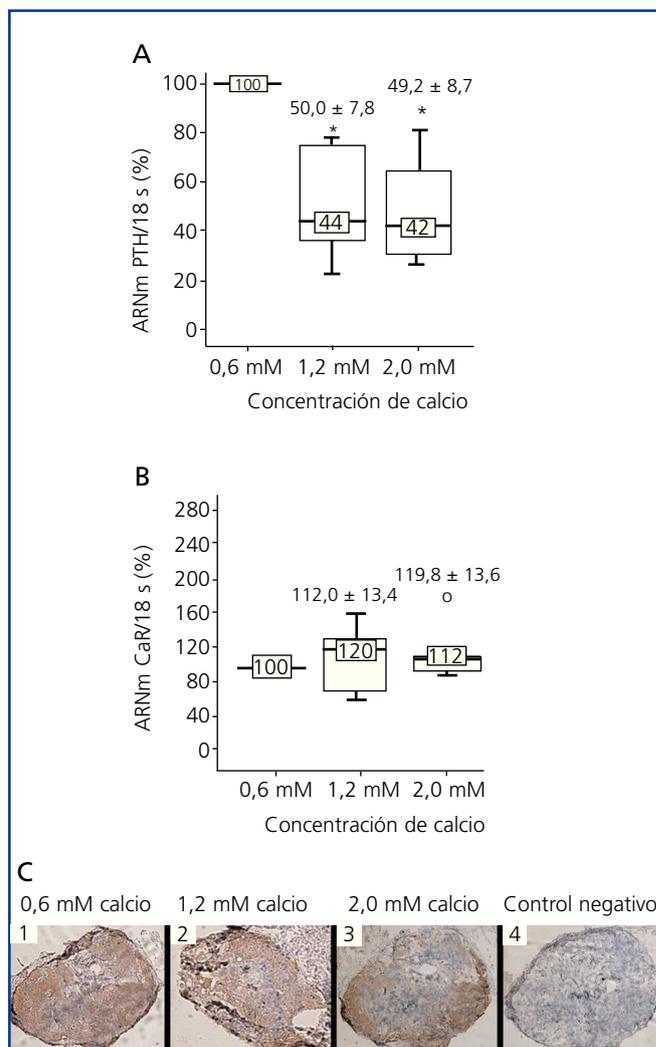


Figura 1. Niveles de ARNm de A: PTH y B: CaR, analizados mediante PCR cuantitativa a tiempo real (qRT-PCR) en glándulas paratiroides cultivadas durante 24 horas con calcio (0,6 mM, 1,2 mM y 2,0 mM). * $p = 0,005$ comparado frente al grupo cultivado con 1,2 mM calcio. C: Inmunohistoquímica frente al CaR en glándulas paratiroides cultivadas en las mismas condiciones que en la figura 1B.

nidad y especificidad que pertenece a la familia de los receptores esteroideos/tiroideos. Cuando el calcitriol se une a su receptor, se produce la translocación del complejo calcitriol-VDR al núcleo de la célula, formando un heterodímero con el Receptor X-Retinoico (RXR). El complejo calcitriol-VDR-RXR se une a Elementos de Respuesta a Vitamina D (VDRE) presentes en la región promotora del gen de la PTH, bloqueando su transcripción. Además, el calcitriol es capaz de inhibir indirectamente la secreción de PTH aumentando la absorción de calcio en el intestino y, a su vez, estimulando la resorción de los depósitos óseos de calcio.²³

A diferencia de lo que ocurre con el calcio y el CaR, el calcitriol regula la expresión de su propio receptor (VDR), esti-

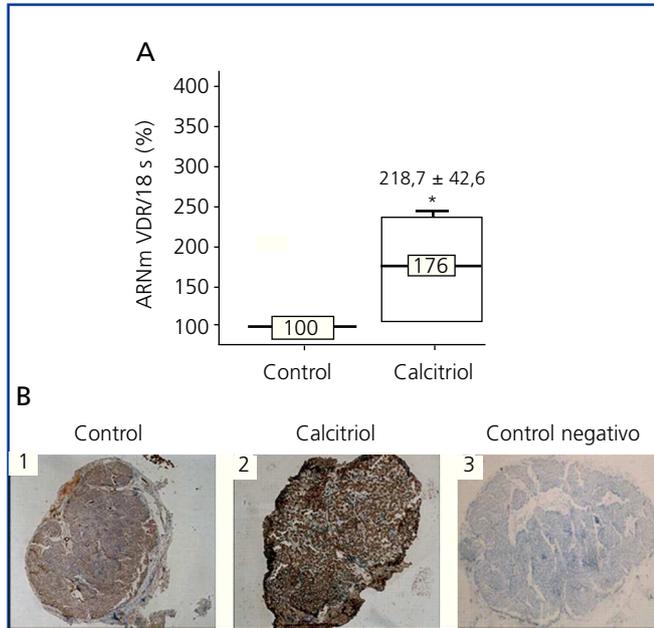


Figura 2. Efecto del calcitriol sobre los niveles de VDR en glándulas paratiroides tras 48 horas en cultivo en condiciones de hipocalcemia. A: Niveles de ARNm de VDR medidos mediante qRT-PCR en glándulas paratiroides cultivadas durante 48 horas con calcitriol 10-8 M y con niveles bajos de calcio (0,6 mM). * $p = 0,005$ comparado frente al grupo control (cultivado sin calcitriol). B: Inmunohistoquímica frente al VDR en glándulas paratiroides cultivadas en las mismas condiciones que en la figura 2A.

mulando su síntesis²⁴ y aumentando su vida media.²⁵ Por ello, el déficit de calcitriol observado en pacientes con ERC se asocia con un descenso en los niveles de VDR en la glándula paratiroides.²⁶ Hasta la fecha, todos los estudios del efecto del calcitriol sobre los niveles de VDR se habían llevado a cabo siempre *in vivo*,²⁷⁻²⁹ y se había observado que la regulación de VDR por calcitriol había sido efectiva sólo en condiciones de hipercalcemia y normocalcemia, y no en hipocalcemia, postulando que los niveles de calcio parecían críticos para el control de los niveles de VDR. Sin embargo, en un estudio reciente²² realizado cultivando glándulas paratiroides con niveles bajos de calcio hemos observado que el calcitriol también es capaz de incrementar los niveles de ARNm y de la proteína de su receptor VDR (figura 2), sugiriendo una menor dependencia del VDR en relación con la concentración de calcio.

COOPERACIÓN ENTRE CALCIO, CALCITRIOL, CaR Y VDR

Además del efecto descrito de calcio y calcitriol sobre sus propios receptores, ambos pueden cooperar entre sí modificando en un sentido positivo la respuesta del otro receptor. A pesar de que el VDR es el receptor específico del calcitriol y otros metabolitos y análogos activos de la vitamina D, el cal-

cio también es capaz de regular los niveles de VDR. Diversos trabajos *in vivo*^{28,29} e *in vitro*^{22,29} han descrito este efecto. Entre ellos, un estudio reciente de nuestro grupo ya citado,²² en el que se observó que tras 24 horas de cultivo de glándulas paratiroides con calcio se incrementaron los niveles de ARNm y de proteína del VDR (figura 3A y 3B).

Asimismo, se ha descrito que el calcitriol también podría regular el CaR, aunque en este caso los resultados todavía son contradictorios. Existen trabajos que no detectan variaciones en los niveles de CaR con calcitriol.²¹ Otros sólo encuentran aumento de CaR en condiciones, de normo e hipercalcemia,^{20,29} y otros han observado este efecto incluso cuando las glándulas paratiroides se cultivan con una concentración baja de calcio.²² En estas condiciones se ha comprobado que el calcitriol, tras 48 horas de cultivo, incrementa no sólo los niveles de ARNm sino también los de proteína del CaR (figura 3 C, D). Se ha especulado que este efecto del calcitriol sobre el CaR podría estar mediado a través de VDRE, que también están presentes en el promotor del gen del CaR.³⁰

OTROS FACTORES MODULADORES DE CaR Y VDR

Además de la regulación que el calcio y el calcitriol ejercen sobre sus receptores, existen otros factores y fármacos que pueden regular los niveles de CaR y VDR. Uno de estos factores es el fósforo, que, además de ejercer una regulación directa de la PTH incrementando su secreción,³¹ puede ejercer una regulación indirecta modificando la expresión de CaR y VDR, aunque este tema es controvertido. En el caso del CaR, algunos estudios han descrito que una dieta alta en fósforo es capaz de reducir la expresión del CaR,³²⁻³⁴ mientras que, por el contrario, otros estudios previos con animales *in vivo* no habían podido encontrar cambios en la expresión de CaR en glándulas paratiroides con dieta alta o baja en fósforo.^{35,36}

Por otro lado, existen estudios que han demostrado que el fósforo podría modificar la expresión del VDR. Este efecto podría ser tejido-específico, ya que en el intestino el fósforo podría aumentar la expresión de VDR, mientras que en riñón podría disminuirla.³⁷ Es importante remarcar la importancia que podrían tener a este nivel los captadores de fósforo. La hiperfosforemia, muy presente en las fases avanzadas de la ERC, podría ser responsable de variaciones en los niveles de CaR y VDR en las glándulas paratiroides. La utilización de captadores de fósforo, y su efecto reduciendo la hiperfosforemia, podría colaborar en normalizar los niveles de expresión de CaR y VDR.

Otro de los factores capaz de regular la función paratiroidea inhibiendo la secreción de PTH y que podría intervenir en la regulación de CaR y VDR es el aluminio.³⁸ Estudios previos de nuestro grupo han demostrado la

CONCEPTOS CLAVE

1. El mecanismo de regulación de la paratiroides es complejo y existe una estrecha interrelación entre calcio, calcitriol y sus receptores.
2. El calcio no parece ejercer ningún efecto regulador sobre su propio receptor (CaR),

pero actúa sobre el VDR, incrementando los niveles de expresión de ARNm y de proteína.

3. El calcitriol actúa sobre su receptor (VDR) incrementando sus niveles, pero también incrementa los niveles de CaR, incluso en condiciones de hipocalcemia.

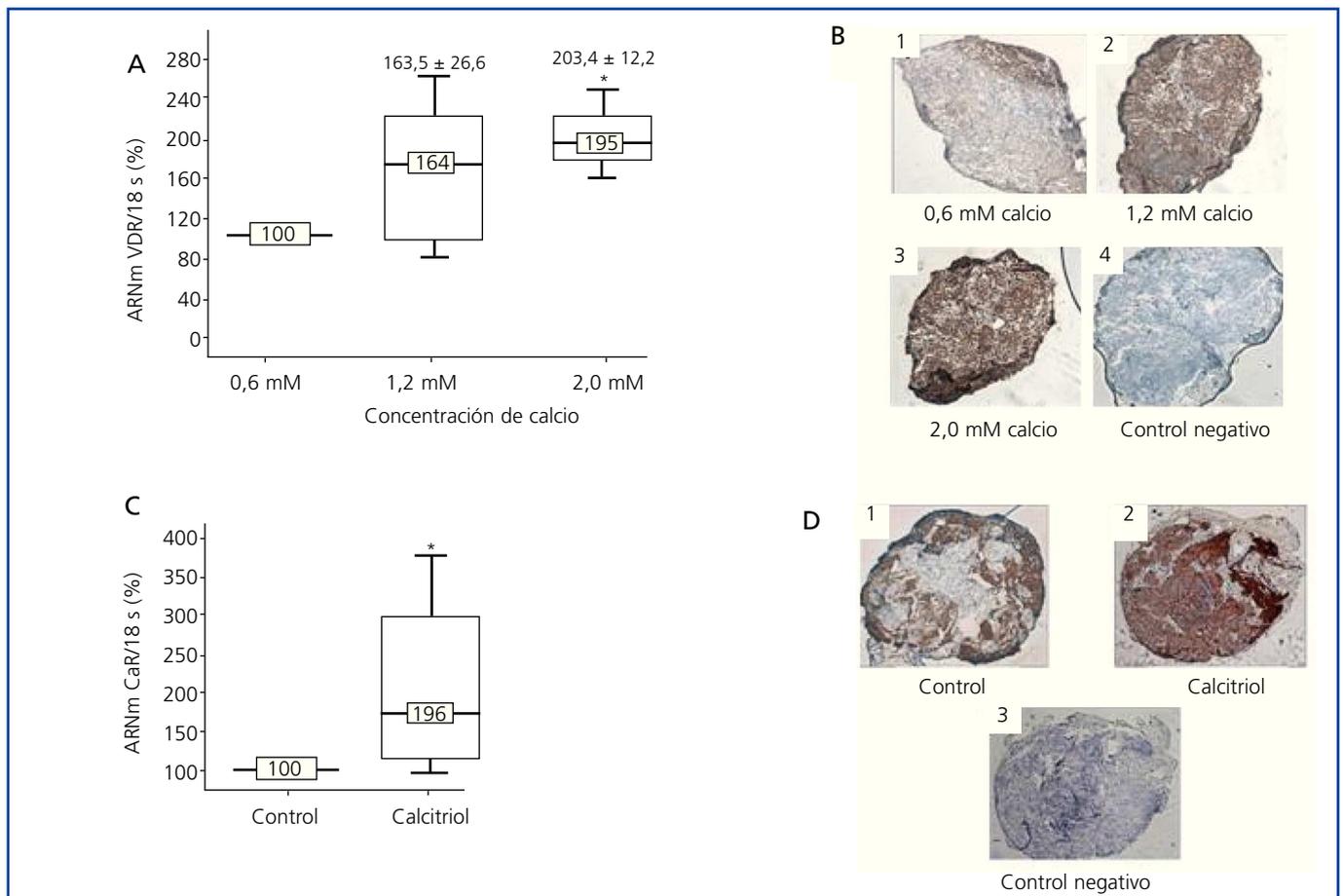


Figura 3. A y B: Efecto del calcio sobre los niveles de VDR en glándulas paratiroides tras 24 horas con diferentes concentraciones de calcio (0,6 mM, 1,2 mM y 2,0 mM). A: Niveles de ARNm de VDR medidos mediante qRT-PCR en glándulas paratiroides cultivadas durante 24 horas con calcio. * p = 0,005 comparado frente al grupo cultivado con 1,2 mM calcio. B: Inmunohistoquímica frente al VDR en glándulas paratiroides cultivadas en las mismas condiciones que en la figura 3A. C y D: Efecto del calcitriol sobre los niveles de CaR en glándulas paratiroides tras 48 horas de cultivo en condiciones de hipocalcemia. C: Niveles de ARNm de CaR medidos mediante qRT-PCR en glándulas paratiroides cultivadas durante 48 horas con calcitriol 10-8 M y con niveles bajos de calcio (0,6 mM). * p = 0,005 comparado frente al grupo control (cultivado sin calcitriol). D: Inmunohistoquímica frente al VDR en glándulas paratiroides cultivadas en las mismas condiciones que en la figura 3C.

existencia de un efecto inhibitorio dosis-dependiente del aluminio sobre los niveles de ARNm de PTH en ratas con insuficiencia renal crónica,³⁹ efecto que se consigue

al reducir la expresión génica del CaR a través de un mecanismo postranscripcional.⁹ Por el contrario, se desconoce si el aluminio tiene algún efecto sobre el VDR.

Por último, los calcimiméticos, que modulan alostéricamente el CaR aumentando su sensibilidad al calcio extracelular disminuyendo la secreción de PTH,⁴⁰⁻⁴² también tendrían un efecto sobre el VDR aumentando su expresión y facilitando la reducción de síntesis de PTH.⁴³

En resumen, el mecanismo de regulación de la PTH es complejo. En él intervienen diversos factores que ejercen sus acciones a través de receptores específicos por mecanismos directos e indirectos que modifican la expresión de estos receptores, lo que a su vez modifica el nivel de respuesta de las glándulas paratiroides.

Agradecimientos

Este trabajo se ha llevado a cabo con subvenciones del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS PI 020688), de la REDinREN del ISCIII-Retic-RD06, (16/06) y de la Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo. Durante la ejecución del proyecto, Natalia Carrillo-López ha disfrutado de una beca de la Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo, y posteriormente de un contrato de investigación de la REDinREN del ISCIII (ISCIII-Retic-RD06, REDinREN, 16/06). Pablo Román-García y los Doctores Daniel Álvarez-Hernández, Ignacio González-Suárez y Manuel Naves-Díaz también contribuyeron en el desarrollo del trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Block, GA, Klassen, PS, Lazarus, JM, Ofsthun, N, Lowrie, EG & Chertow, GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
- Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:771-80.
- Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52:519-30.
- Naveh-Many T, Friedlaender MM, Mayer H, Silver J. Calcium regulates parathyroid hormone messenger ribonucleic acid (mRNA), but not calcitonin mRNA in vivo in the rat. Dominant role of 1,25-dihydroxyvitamin D. *Endocrinology* 1989;125:275-80.
- Karmali R, Farrow S, Hewison M, Barker S, O'Riordan JL. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and cortisol on bovine and human parathyroid cells. *J Endocrinol* 1989;123:137-42.
- Slatopolsky E, Finch J, Ritter C, Denda M, Morrissey J, Brown A, et al. A new analog of calcitriol, 19-nor-1,25-(OH)2D2, suppresses parathyroid hormone secretion in uremic rats in the absence of hypercalcemia. *Am J Kidney Dis* 1995;26:852-60.
- Shiizaki K, Negi S, Hatamura I, Sakaguchi T, Saji F, Kunitomo K, et al. Biochemical and cellular effects of direct maxacalcitol injection into parathyroid gland in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:97-108.
- Kilav R, Silver J, Naveh-Many T. Parathyroid hormone gene expression in hypophosphatemic rats. *J Clin Invest* 1995;96:327-33.
- González-Suárez I, Álvarez-Hernández D, Carrillo-López N, Naves-Díaz M, Luis Fernández-Martín J, Cannata-Andia JB. Aluminum posttranscriptional regulation of parathyroid hormone synthesis: a role for the calcium-sensing receptor. *Kidney Int* 2005;68:2484-96.
- Naveh-Many T, Almogi G, Livni N, Silver J. Estrogen receptors and biologic response in rat parathyroid tissue and C cells. *J Clin Invest* 1992;90:2434-8.
- Angeletti RH, D'Amico T, Ashok S, Russell J. The chemokine interleukin-8 regulates parathyroid secretion. *J Bone Miner Res* 1998;13:1232-7.
- Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro OM, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007;117:4003-8.
- Jüppner H, Kronenberg HM. Parathyroid Hormone. In: *Primer on Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Fifth ed. edited by FAVUS, M. J., Washington, American Society for Bone and Mineral Research, 117-24.
- Silver J, Kilav R, Naveh-Many T. Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283:F367-376.
- Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366:575-80.
- Brown AJ, Zhong M, Ritter C, Brown EM, Slatopolsky E. Loss of calcium responsiveness in cultured bovine parathyroid cells is associated with decreased calcium receptor expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;212:861-7.
- Mithal A, Kifor O, Kifor I, Vassilev P, Butters R, Krapcho K, et al. The reduced responsiveness of cultured bovine parathyroid cells to extracellular Ca2+ is associated with marked reduction in the expression of extracellular Ca(2+)-sensing receptor messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology* 1995;136:3087-92.
- Nielsen PK, Feldt-Rasmussen U, Olgaard K. A direct effect in vitro of phosphate on PTH release from bovine parathyroid tissue slices but not from dispersed parathyroid cells. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1762-8.
- Ritter CS, Slatopolsky E, Santoro S, Brown AJ. Parathyroid cells cultured in collagen matrix retain calcium responsiveness: importance of three-dimensional tissue architecture. *J Bone Miner Res* 2004;19:491-8.
- Brown AJ, Zhong M, Finch J, Ritter C, McCracken R, Morrissey J, et al. Rat calcium-sensing receptor is regulated by vitamin D but not by calcium. *Am J Physiol* 1996;270:F454-460.
- Rogers KV, Dunn CK, Conklin RL, Hadfield S, Petty BA, Brown EM, et al.: Calcium receptor messenger ribonucleic acid levels in the parathyroid glands and kidney of vitamin D-deficient rats are not regulated by plasma calcium or 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology* 1995;136:499-504.
- Carrillo-Lopez, N, Alvarez-Hernandez, D, Gonzalez-Suarez, I, Roman-Garcia, P, Valdivielso, JM, Fernandez-Martin, JL & Cannata-Andia, JB: Simultaneous changes in the calcium-sensing receptor and the vitamin D receptor under the influence of calcium and calcitriol. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(11):3479-84.
- Goodman WG. The flavors of vitamin D: tasting the molecular mechanisms. *Kidney Int* 2004;66:1286-7.
- Denda M, Finch J, Brown AJ, Nishii Y, Kubodera N, Slatopolsky E. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and 22-oxacalcitriol prevent the decrease in vitamin D receptor content in the parathyroid glands of uremic rats. *Kidney Int* 1996;50:34-9.

25. Wiese RJ, Uhland-Smith A, Ross TK, Pahl JM, DeLuca HF. Up-regulation of the vitamin D receptor in response to 1,25-dihydroxyvitamin D3 results from ligand-induced stabilization. *J Biol Chem* 1992;267:20082-6.
26. Brown AJ, Dusso A, López-Hilker S, Lewis-Finch J, Grooms P, Slatopolsky E. 1,25-(OH)₂D receptors are decreased in parathyroid glands from chronically uremic dogs. *Kidney Int* 1989;35:19-23.
27. Brown AJ, Zhong M, Finch J, Ritter C, Slatopolsky E. The roles of calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the regulation of vitamin D receptor expression by rat parathyroid glands. *Endocrinology* 1995;136:1419-25.
28. Russell J, Bar A, Sherwood LM, Hurwitz S. Interaction between calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the regulation of preproparathyroid hormone and vitamin D receptor messenger ribonucleic acid in avian parathyroids. *Endocrinology* 1993;132:2639-44.
29. Garfia B, Canadillas S, Canalejo A, Luque F, Siendones E, Quesada M, et al. Regulation of parathyroid vitamin D receptor expression by extracellular calcium. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2945-52.
30. Canaff L, Hendy GN. Human calcium-sensing receptor gene. Vitamin D response elements in promoters P1 and P2 confer transcriptional responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Biol Chem* 2002;277:30337-50.
31. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996;97:2534-40.
32. Mizobuchi M, Hatamura I, Ogata H, Saji F, Uda S, Shiizaki K, et al. Calcimimetic compound upregulates decreased calcium-sensing receptor expression level in parathyroid glands of rats with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2579-87.
33. Brown AJ, Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate. *Kidney Int* 1999;55:1284-92.
34. Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA, Brown AJ. Parathyroid hyperplasia in uremic rats precedes down-regulation of the calcium receptor. *Kidney Int* 2001;60:1737-44.
35. Hernández A, Concepcion MT, Rodríguez M, Salido E, Torres A. High phosphorus diet increases preproPTH mRNA independent of calcium and calcitriol in normal rats. *Kidney Int* 1996;50:1872-8.
36. Caride AJ, Chini EN, Homma S, Dousa TP, Penniston JT. mRNAs coding for the calcium-sensing receptor along the rat nephron: effect of a low-phosphate diet. *Kidney Blood Press Res* 1998;21:305-9.
37. Sriussadaporn S, Wong MS, Pike JW, Favus MJ. Tissue specificity and mechanism of vitamin D receptor up-regulation during dietary phosphorus restriction in the rat. *J Bone Miner Res* 1995;10:271-80.
38. Díaz López JB, D'Haese P, Lambert V, Cannata JB, De Broe ME. Contenido de aluminio en paratiroides de ratas con insuficiencia renal. *Nefrología* 1988;8:35-41.
39. Díaz-Corte C, Fernández-Martín JL, Barreto S, Gómez C, Fernández-Coto T, Braga, S, et al. Effect of aluminium load on parathyroid hormone synthesis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:742-74.
40. Rodríguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F253-264.
41. Nagano N. Pharmacological and clinical properties of calcimimetics: calcium receptor activators that afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism. *Pharmacol Ther* 2006;109:339-65.
42. Levi R, Ben-Dov IZ, Lavi-Moshayoff V, Dinur M, Martin D, Naveh-Manly T, et al. Increased parathyroid hormone gene expression in secondary hyperparathyroidism of experimental uremia is reversed by calcimimetics: correlation with posttranslational modification of the trans acting factor AUF1. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:107-12.
43. Rodríguez ME, Almaden Y, Canadillas S, Canalejo A, Siendones E, López I, et al. The calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F1390-5.