



# Polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D (VDR) y función paratiroidea

R. Jofré

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid.

## RECEPTOR DE LA VITAMINA D

La mayoría de las acciones biológicas del calcitriol están mediadas por su receptor, VDR, una proteína con gran afinidad y especificidad por la vitamina D (VD). El VDR se encuentra en tejidos implicados en la homeostasis del calcio, como intestino, células osteoblasto-like, paratiroides y riñón. También existen receptores en otros tejidos, como epidermis, músculo, páncreas, órganos reproductores y sistema hematopoyético. En las glándulas paratiroides el control de la transcripción del gen de la paratohormona (PTH) está mediado por el VDR, que inhibe la expresión del RNA mensajero (RNAm) de la PTH<sup>1</sup>.

En humanos el VDR parece ser el producto de un solo gen, localizado en el cromosoma 12q13-14. El gen codifica un péptido de 427 aminoácidos y contiene ocho exones y varias regiones no codificadas en posición 5'<sup>1</sup>. Se han descrito distintos polimorfismos del gen en las regiones no codificadoras, que aunque no alteran la estructura final del receptor pueden modificar su funcionalidad<sup>2</sup>.

El VDR pertenece a la superfamilia de receptores esteroideos/tiroideos y es un factor de transcripción ligando-inducido. Contiene una región de unión al ligando y otra de unión al DNA correspondiente a elementos respondedores a VD (VDRE). El VDR libre está en equilibrio entre el citoplasma y el núcleo. Una vez unido al calcitriol, el complejo calcitriol-VDR se trasloca rápidamente al núcleo, donde interacciona con secuencias específicas del DNA de los genes respondedores a VD regulando su tasa de transcripción e inhibiendo simultáneamente a la del gen de la PTH<sup>1,2</sup>.

La regulación de la tasa de transcripción de los VDRE por el complejo VD-VDR requiere: 1) heterodimerización del VDR activado con el receptor retinoide X (RXR); 2) unión del heterodímero con los VDRE en la región promotora de los genes diana; 3) interacciones adicionales proteína-proteína con componentes del complejo de inicio transcripcional y con moduladores nucleares de la actividad transcripcional<sup>1</sup>.

Los factores que influyen en la actividad del complejo VD-VDR incluyen: 1) la tasa de captación celular y catabolismo del calcitriol; 2) los niveles de VDR; 3) modificaciones post-traduccionales del

VDR; 4) disponibilidad nuclear de otros componentes transcripcionales<sup>1</sup>.

Los niveles intracelulares de VDR resultan del balance entre su síntesis y degradación. Existe tanto una regulación homóloga por el calcitriol y otros ligandos del VDR como una regulación heteróloga por factores hormonales y de crecimiento que no se unen al VDR. Estos factores influirían en la tasa de transcripción del gen del VDR y/o en la estabilidad de su RNAm<sup>1</sup>. El regulador mejor conocido es el calcitriol. La unión con el 1,25 estabiliza el VDR y prolonga su vida media<sup>3</sup>. En tejido paratiroideo, los niveles altos de calcitriol inducen sobreexpresión de VDR. Por otra parte, la disminución de calcitriol estimularía la proliferación de las células paratiroides<sup>4</sup>. Recientemente, Canalejo y cols. observan que *in vitro* el calcitriol produce una inhibición dosis-dependiente de la proliferación celular y la apoptosis de tejido paratiroideo en perros normales. En tejido procedente de pacientes con HPTH1.<sup>º</sup> el calcitriol no produce efecto incluso a altas concentraciones, y en las glándulas de pacientes con HPTH2.<sup>º</sup> el calcitriol sólo inhibe el crecimiento celular y la apoptosis a altas concentraciones<sup>5</sup>. En animales de experimentación hay datos que sugieren que la acción del calcitriol en la regulación del VDR podría estar mediada por el calcio<sup>6</sup>.

## VDR EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

En la insuficiencia renal crónica (IRC) se han descrito alteraciones tanto en el contenido paratiroideo de VDR como en su funcionalidad, alterándose su actividad transcripcional.

En animales y en pacientes con IRC se ha comprobado disminución de la densidad de VDR en las paratiroides<sup>7,8</sup>. El fenómeno es más acusado cuando la hiperplasia paratiroidea es nodular. Se encuentra una relación significativa entre el peso de la glándula y la densidad de VDR<sup>8</sup>. La disminución de VDR podría hacer a la glándula menos sensible a la acción supresora del calcitriol.

Denda y cols., encuentran relación entre los niveles de 1,25 y la actividad del VDR en la paratiroides de ratas urémicas, sugiriendo que la disminución del VDR podría ser secundaria a los bajos niveles de calcitriol.

La administración de calcitriol normalizaba el contenido de VDR<sup>9</sup>. Szabó y cols., en paratiroides de ratas con nefrectomía subtotal obtienen datos que sugieren una regulación y expresión anormales del VDR<sup>10</sup>.

Patel y cols. observan elementos de la sangre de pacientes con IRC que disminuyen la capacidad del VDR para unirse al DNA de los genes de los elementos respondedores de la VD<sup>11</sup>.

### **POLIMORFISMOS DEL GEN DEL VDR**

Como se describe en otro artículo de este suplemento, se han identificado mediante distintos enzimas de restricción un largo número de polimorfismos del gen del VDR. Los polimorfismos BsmI han sido los más estudiados. En 1994 Morrison describió las posibles variaciones de la masa ósea en relación con los distintos polimorfismos del gen del VDR. Observó *in vitro* disminución de la actividad transcripcional o de la estabilidad del RNAm en el alelo b<sup>12</sup>. En los años siguientes la influencia de los polimorfismos del gen del VDR en la función paratiroidea tanto en sujetos normales como en el hiperparatiroidismo primario y secundario ha sido estudiada con resultados discordantes. Estas discrepancias pueden obedecer en parte a diferencias étnicas, ya que la frecuencia de los alelos difiere entre distintas poblaciones<sup>13</sup>.

Los genotipos podrían producir distintos efectos en la función paratiroidea por diferencias en la concentración del VDR o por cambios en su función. Mocharla y cols. observan concentraciones similares de mRNA VDR entre los tres genotipos en los monocitos periféricos de 38 sujetos normales. Los niveles de osteocalcina y de calcitriol así como la masa ósea tampoco diferían. Sin embargo el número de sujetos estudiados es pequeño, y heterogéneo<sup>14</sup>. No puede excluirse la existencia de diferencias a nivel de los tejidos diana entre los genotipos<sup>15</sup>.

No se han encontrado en estudios poblacionales diferencias en los niveles de PTH entre los distintos polimorfismos. Howard y cols. refieren que las mujeres con genotipo BB tenían niveles mayores de calcitriol que las de genotipo bb, que mostraron además supresión de la PTH con calcitriol oral durante una semana significativamente mayor que las BB<sup>16</sup>. Esto sugiere una mayor sensibilidad al calcitriol del genotipo bb; hallazgos en este sentido han sido referidos también por Gómez Alonso y cols.<sup>17</sup>.

### **POLIMORFISMOS DEL GEN VDR E HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO**

Carling y cols., en un grupo de 90 mujeres menopáusicas con HPTH 1.<sup>º</sup> encuentra una mayor fre-

cuencia de genotipo bb (60%) frente a 12% de BB. Sugiere que el genotipo bb se asocia con disminución de la expresión o función del VDR en las paratiroides, alterando el efecto antiproliferativo y la inhibición de la transcripción de PTH por el calcitriol. En su grupo, los 11 pacientes BB tenían las adenomas de mayor peso y tamaño y los niveles más elevados de PTH, sugiriendo que en esta población habría otros factores genéticos más relevantes que la expresión del VDR<sup>18</sup>. Datos similares se presentan en pacientes de USA<sup>19</sup>. Sin embargo, otros autores no observan diferencias, como Menárguez y cols., en un grupo de 36 mujeres menopáusicas con HPTH 1.<sup>º</sup><sup>20</sup>, como tampoco el grupo de Nagasaka en Japón<sup>21</sup>.

En los pacientes estudiados por Carling los niveles de PTH, calcio T e iónico fueron similares en sangre en los distintos genotipos y en los controles sanos que realiza. Los niveles de RNAm del VDR en los adenomas paratiroides de los pacientes baT son menores que en los otros genotipos. Este haplotipo podría asociarse con disminución de la transcripción del VDR, su estabilidad o ambos.

La disminución de la expresión del VDR en los tumores paratiroides interferiría con las acciones inhibitorias del calcitriol en la síntesis de PTH y en la proliferación celular. El haplotipo baT parece asociarse con mayores niveles de RNAm de PTH y con alteraciones más acusadas en la secreción de PTH regulada por el calcio. Carling estudia el tejido de los adenomas paratiroides utilizando un anticuerpo para el CAS/gp330 (proteína sensora de calcio). Los homocigotos baT están sobrerrepresentados, pero esto no se acopla con la respuesta glandular al calcio. Hay una disregulación heterogénea del CAS en las glándulas, que es menos llamativa en el BB<sup>19</sup>.

Otra hipótesis sobre el papel de los distintos genotipos en la función paratiroidea es que se trate de un efecto dependiente de la asociación con otros polimorfismos en el gen del VDR o de otros genes que regulen la expresión del VDR en las paratiroides<sup>15</sup>.

### **POLIMORFISMOS DEL GEN DEL VDR E HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO**

No hay en la actualidad en la literatura evidencia de los polimorfismos del gen del VDR en la función paratiroidea en la IRC, ya que los datos publicados son contradictorios. El gran número de factores que intervienen en el desarrollo y mantenimiento del HPTH2.<sup>º</sup> en la IRC y su distinto peso específico en cada etapa de la misma contribuyen probablemente a enmascarar el papel de los polimorfismos del VDR<sup>4</sup>. En las formas severas con hiperplasia nodular pueden además participar factores monoclonales de crecimiento tumoral<sup>23</sup>.

Por lo general, los estudios en los que no se ha hecho una selección de los pacientes ajustando los valores de PTH al tiempo en diálisis, edad, etiología de la IRC, tratamiento y cifras de calcio y fósforo no han puesto en evidencia una relación entre los distintos genotipos y la función paratiroidea. Trabajos en grupos seleccionados apuntan a mayor severidad del HPTH<sup>2.º</sup> en los pacientes bb, aunque hay algunos datos opuestos. En la tabla I se resumen los datos de los trabajos publicados en los últimos cinco años.

En pacientes en prediálisis hay pocos datos publicados. Marco y cols.<sup>24</sup>, estudian la influencia de los distintos genotipos Bsm I sobre los niveles de PTH y calcitriol en 248 pacientes con diferentes grados de IRC. En fases avanzadas de IRC (Ccr < 20 ml/min) los pacientes con genotipo BB muestran una menor progresión al hiperparatiroidismo y una menor reducción de los niveles de calcitriol que los pacientes con genotipo bb y Bb. La influencia del genotipo no se observa en los estadios iniciales de disfunción renal.

Los mismos autores estudian un grupo de 162 pacientes en hemodiálisis<sup>25</sup>. Seleccionan pacientes con valores extremos de PTH (34 enfermos con PTH < 12 pmol/L y 32 con PTH > 60 pmol/L). Excluyen pacientes diabéticos, con valores anormales de aluminio o calcio, así como pacientes que llevarán en diálisis más de 5 años o menos de 2 años en el grupo de PTH alta o baja, respectivamente. Los valores de PTH son menores en los pacientes BB que en los Bb o bb, en toda la población en diálisis y cuando se aplican los criterios de exclusión. El genotipo bb es menos frecuente en el grupo de PTH baja que en la población total de diálisis (14,7% vs 36,4%,  $p < 0,01$ ). A la inversa, el genotipo BB está sobrerrepresentado en el grupo de PTH baja (23,3% vs 19,7%,  $p < 0,1$ ). El impacto del genotipo es menor que el que este grupo observa en prediálisis.

Okada y cols., no encuentran relación en el momento de iniciar diálisis entre los niveles de PTH y los polimorfismos BsmI; pero cuando examinan el mismo grupo de pacientes  $3,3 \pm 1,3$  años después, los pacientes bb tenían niveles de PTH significativamente mayores que los BB y los Bb<sup>26</sup>. Tagliabue y cols., en 99 pacientes también encuentran mayor porcentaje de pacientes BB en los que tenían PTH baja (34%) que en el grupo de PTH alta (16%), pero no alcanza significación estadística<sup>27</sup>.

Nagaba y cols., en Japón estudian un grupo de 877 pacientes<sup>28</sup>. Los niveles de PTH fueron significativamente menores en los pacientes BB que en los bb. Cuando se excluyen del análisis pacientes con más de diez años de diálisis, diabéticos y los paratiroidectomizados, los valores de PTH son significativamente menores en los BB que en los Bb y bb. La incidencia de valores «bajos» de PTH (inferiores al límite superior de la población normal) fue significativamente mayor en los pacientes BB que en los bb.

Recientemente Gupta y cols., estudian los determinantes del hiperparatiroidismo secundario en 1.270 pacientes en diálisis<sup>29</sup>. Los pacientes de raza negra muestran unos niveles de PTH significativamente mayores que los de raza blanca, una vez corregidos los valores para la edad, sexo, presencia de diabetes, calcio y fósforo. En la población general americana la frecuencia de alelos B y b guarda una relación de 0,5 : 0,5 entre los sujetos de raza blanca, y de 0,3 : 0,7 entre los de raza negra. Especulan que la mayor presencia de alelos b en los pacientes negros podría ser una de las razones de que presenten hiperparatiroidismo más severo.

Otros grupos refieren resultados opuestos. Karkoszka y cols., en 88 pacientes estudiados cuando llevaban una media de 22 meses de diálisis (6-136), no observan diferencias significativas en los valores de PTH entre los tres genotipos, aunque en los pacientes bb hay una tendencia a valores menores. Repiten el análisis dieciocho meses después, y la PTH de los pacientes bb es significativamente menor; estos pacientes mostraban valores superiores de calcitriol<sup>30</sup>.

Sin embargo otros autores no han encontrado relación entre la función paratiroidea y los distintos polimorfismos. Los grupos de McCarey y cols., así como Schmitz y cols., en 176 y 262 pacientes respectivamente no encuentran diferencias entre los distintos genotipos y los niveles de PTH, ni entre pacientes que han precisado o no paratiroidectomía<sup>31,32</sup>. Torregrosa y cols., en 94 pacientes con un tiempo en diálisis de  $5,1 \pm 4,3$  años, no encuentran diferencias significativas en los niveles de PTH entre los tres genotipos<sup>33</sup>. Nuestro grupo estudia 218 pacientes en hemodiálisis. Se determinó el genotipo BsmI mediante PCR, en los pacientes y en 113 adultos sanos. La distribución de genotipos fue similar

**Tabla I.**

	N.º Pacientes	< PTH
Fernández cols. <sup>25</sup>	162	BB
Nagaba cols. <sup>28</sup>	877	BB
Okada cols. <sup>26</sup>	66	Bb, BB
McCarey y cols. <sup>31</sup>	176	ns
Schmitz y cols. <sup>32</sup>	262	ns
Torregrosa y cols. <sup>33</sup>	94	ns
Tagliabue y cols. <sup>27</sup>	99	ns
Jofré y cols. <sup>34</sup>	218	ns
Karkoszka y cols. <sup>30</sup>	88	bb

En la segunda columna aparece el número de pacientes incluidos en el trabajo, y en la tercera el genotipo en el que se han encontrado valores significativamente menores de PTH; ns indica que no se han encontrado diferencias significativas entre los tres genotipos.

entre la población en diálisis y el grupo control. No hubo diferencias significativas en la distribución de los genotipos entre los pacientes con niveles altos de PTH (> 500 pg/ml o paratiroidectomizados), moderados (PTH entre 100 y 500 pg/ml) o bajos (PTH < 100 pg/ml) (tabla II). Los pacientes con niveles más bajos de PTH tenían edad superior, así como valores de calcio, fósforo y fosfataza alcalina significativamente menores que los de los otros grupos, el tiempo en diálisis era menor, aunque no llegaba a tener significación estadística. En este grupo había un 25% de pacientes diabéticos, un 15% tenían amiloidosis y otro 15% algún proceso inflamatorio crónico, frente a un 3,3%, 0,8% y 3,3% de estas patologías en el grupo con hiperparatiroidismo severo<sup>34</sup>.

El polimorfismo Bsm1 ha sido el más estudiado, pero hay algunos datos referentes a otros. Yokoyama estudia los polimorfismos Apa 1 en un grupo de 129 pacientes japoneses<sup>35</sup>. Los niveles de PTH son significativamente mayores en los aa que en los AA y Aa.

Los mecanismos por los que los distintos genotipos del VDR podrían modificar la función paratiroidea en la IRC no son conocidos. Se han propuesto varias hipótesis, algunas de ellas basadas en datos experimentales y en la clínica (tabla III). Cambios en la densidad de receptores, en la transcripción, estabilidad o degradación del RNAm del VDR, diferentes niveles o respuesta al calcitriol, o que estos polimorfismos del VDR sean marcadores de otros polimorfismos son algunos de los mecanismos propuestos<sup>12,18,33,35</sup>.

En algunos estudios clínicos se ha observado diferencia en los niveles o en la respuesta al calcitriol entre los distintos genotipos. En el trabajo ya citado de Marco y cols., los pacientes BB con IRC avanzada muestran mayores niveles que los bb y Bb<sup>24</sup>. En

un grupo reducido de pacientes se observó mayor inhibición de la PTH inducida por hipercalcemia en hemodiálisis o por un bolo de calcitriol en los pacientes BB y a la inversa, mayor respuesta de PTH a la hipocalcemia en los bb<sup>36</sup>. Otros autores han referido valores mayores de calcitriol en los pacientes BB<sup>37</sup>. En su trabajo observan una influencia de los valores de fósforo en la PTH mucho más significativa en los pacientes BB que en los otros genotipos<sup>37</sup>. Cultivos de osteoblastos humanos sanos incubados con diferentes concentraciones de calcitriol muestran que los alelos b tienen mayor secreción de osteocalcina<sup>38</sup>.

Takeyama y cols., muestran que el feed-back negativo de la síntesis de VD activa está mediado por la 1 $\alpha$ -hidroxilasa a través del ligando del VDR. Recientemente se ha identificado el locus de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa, que está en la misma región que el del VDR<sup>39</sup>. Podría ocurrir que en la IRC la 1 $\alpha$ -hidroxilasa estuviera menos eficientemente inhibida en los pacientes BB que en los bb y que el polimorfismo Bsm1 sea un marcador de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa más que el propio gen del VDR.

En conclusión, el papel de los polimorfismos del gen del VDR en la función paratiroidea no está suficientemente esclarecido. En el hiperparatiroidismo primario hay datos en algunos estudios que sugieren que el genotipo bb puede ser un factor de riesgo, no confirmados en otros trabajos.

En pacientes con hiperparatiroidismo secundario a IRC, en pacientes seleccionados se ha observado la asociación entre el genotipo BB y niveles menores de PTH; estos datos no aparecen en trabajos en los que no se han seleccionado los pacientes, e incluso hay observaciones en sentido contrario.

Las divergencias pueden explicarse en parte por las distintas metodologías empleadas, las diferencias entre las poblaciones estudiadas y el gran número de factores que condicionan la función paratiroidea en la IRC. Probablemente solo con trabajos en grupos muy seleccionados de pacientes o con estudios *in vitro* pueda llegar a definirse el papel de los polimorfismos del gen del VDR en la función paratiroidea.

**Tabla II.** Distribución porcentual de genotipos y valores PTH. No hay diferencias significativas

	HPTH Severo N = 118	HPTH Moderado N = 59	PTH Baja n = 40
BB	19,5	16,9	15
bb	35,6	37,3	27,5
Bb	44,9	45,8	57,5

**Tabla III.** Polimorfismos VDR y función paratiroidea: posibles mecanismos implicados

- Diferencias densidad de receptores.
- Cambios actividad transcripcional/estabilidad/vida media RNAm del VDR
- Diferencias niveles/respuesta al calcitriol.
- Diferencias respuesta al calcio.
- Diferencias respuesta fósforo.
- Marcadores de otros genes

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dusso AS, Brown AJ: Mechanism of vitamin D action and its regulation. *Am J Kidney Dis* 32 (Supl. 2): S13-S24, 1998.
2. Gómez Alonso C, Naves ML, Díaz-Corte C, Fernández Martín JL, Cannata J: Vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms: effect on bone mass, bone loss and parathyroid hormone regulation. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 73-77, 1998.
3. Wiese RJ, Uhland-Smith A, Ross TK, Prah J, DeNica JF: Up-regulation of the vitamin D receptor in response to 1,25-dihydroxyvitamin D3 results from ligand-induced stabilization. *J Biol Chem* 267: 20082-20086, 1992.
4. Llach F, Yudd M: Pathogenic, clinical and therapeutic aspects of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 32 (Supl. 2): S3-S12, 1998.

## POLIMORFISMOS DEL GEN DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D (VDR) Y FUNCIÓN PARATIROIDEA

5. Canalejo A, Almadén Y, Torregrosa V, Gómez-Villamandos JC, Ramos B, Campistol JM, Felsenfeld AJ, Rodríguez M: The *in vitro* effect of calcitriol on parathyroid cell proliferation and apoptosis. *J Am Soc Nephrol* 11: 1865-1872, 2000.
6. 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* 132: 2639-2644, 1993.
7. Korkor AB: Reduced binding of [<sup>3</sup>H] 1,25 dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid glands of patient with renal failure. *New Engl J Med* 316: 1577, 1987.
8. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y: Decreased 1,25 dihydroxyvitamin D3 in receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremia patients. *J Clin Invest* 92: 1436-1443, 1993.
9. Denda M, Finch H, Brown AJ, Nishii Y, Kubodera N, Slatopolsky E: 1,25-dihydroxyvitamin D3 and 22-oxacalcitriol prevented the decrease in vitamin D receptor content in the parathyroid glands of uremic rats. *Kidney Int* 50: 24-29, 1996.
10. Szabó A, Ritz E, Schmidt-Gayk H, Reicher H: Abnormal expression and regulation of vitamin D receptor in experimental uremia. *Nephron* 73: 619-628, 1996.
11. Patel SR, Ke HQ, Vanholder R, Hsu CH: Inhibition of calcitriol receptor binding to vitamin D responsive elements by uremic toxins. *J Clin Invest* 96: 50-59, 1995.
12. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook P, Eisman JA: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 367: 284-287, 1997.
13. Nakamura N, Morimoto S, Ogihara T, Kakudo K: The worldwide controversy about the polymorphism of the vitamin D receptor gene and bone mineral density. *Medical Hypotheses* 54: 495-497, 2000.
14. Mocharla H, Butch AW, Pappas AA, Flick JT, Weinstein RS, Togni PD, Jilka RL, Roberson PK, Parfitt AM, Manolagas SC: Quantification of vitamin D receptor mRNA by competitive polymerase chain reaction in PMBN: Lack of correspondence with common allelic variants. *J Bone Min Res* 12: 726-733, 1997.
15. Carling T, Rastad J, Akerström G, Westin G: Vitamin D receptor (VDR) and parathyroid hormone messenger ribonucleic acid levels correspond to polymorphic CDR alleles in human parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2255-9, 1998.
16. Howard G, Nguyen T, Morrison N: Genetic influences on bone density: physiological correlates of vitamin D receptor gene alleles in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 2800-2805, 1995.
17. Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Naves MA: Effect of the different alleles of vitamin D in bone mass and in other biochemical parameters in people older than 54 years with normal renal function. *Bone* 20 (Supl.): 27S, 1997.
18. Carling T, Kindmark A, Hellman P, Lundgren E, Ljunghall S, Rastad J, Akerström G, Melhus H: Vitamin D receptor genotypes in primary hyperparathyroidism. *Nat Med* 1: 1309-1310, 1995.
19. Mitlak B, Smith AP, Arnold A: Association of a polymorphic allele of the vitamin D receptor gene with primary hyperparathyroidism in men and women. *J Bone Miner Res* 11: s212 (abstract), 1996.
20. Menárguez J, Goicoechea M, Cristóbal E, Arribas B, Martínez ME, Alcázar JA, Carrion R, Polo JR: Lack of relationship between Bsm 1 vitamin D receptor polymorphism and primary hyperparathyroidism in a Spanish female population. *Calcif Tissue Int* 65: 214-6, 1999.
21. Nagasaka S, Ishikawa SE, Matoba H, Kubota K, Murakami T, Saito T: Vitamin D receptors and hyperparathyroidism. *Nature Med* 2: 834, 1996.
22. Carling T, Ridefelt P, Hellman P, Juhlin C, Lundgren E, Akerström G, Rastad J: Vitamin D receptor gene polymorphism and parathyroid calcium sensor protein (CAS/gp330) expression in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 22: 700-707, 1998.
23. Tominaga Y, Tsuzuki T, Uchida K, Haba T, Otsuka S, Ichimori T, Yamada K, Unmano M, Tanaka Y, Takagi H: Expression of PRAD1/cyclin D1, retinoblastoma gene products, and Ki67 in parathyroid hyperplasia caused by chronic renal failure versus primary adenoma. *Kidney Int* 55: 1375-1383, 1999.
24. Marco MP, Martínez I, Amoedo ML, Borrás M, Saracho R, Almirall J, Fibla J, Fernández E: Vitamin D receptor genotype influences parathyroid hormone and calcitriol levels in predialysis patients. *Kidney Int* 56: 1349-1353, 1999.
25. Fernández E, Fibla J, Betriu A, Piulats JM, Almirall J, Montoliu J: Association between vitamin D receptor gene polymorphism and relative hypoparathyroidism in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 8: 1546-1552, 1997.
26. Okada N, Hayashi T, Shoji T, Togawa M, Tsubakihara Y: Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms on secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 11: 580<sup>a</sup> (abstr), 2000.
27. Tagliabue J, Farina M, Imbasciati E, Vergani C, Annoni G: Bsm1 polymorphism of the vitamin D receptor gene in hyperparathyroid or hypoparathyroid dialysis patients. *Am J Clin Pathol* 112: 366-370, 1999.
28. Nagaba Y, Heishi M, Tazawa H, Tsukamoto Y, Koboyashi Y: Vitamin D receptor gene polymorphisms affect secondary hyperparathyroidism in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 32: 464-469, 1998.
29. Gupta A, Kallenbach LR, Zasuwa G, Divine GW: Race is a major determinant of secondary hyperparathyroidism in uremic patients. *J Am Soc Nephrol* 11: 330-334, 2000.
30. Karkoszka H, Chudek J, Strzelczyk P, Wiecek A, Schmidt-Gayk H, Ritz E, Kokot F: Does the vitamin D receptor genotype predict bone mineral loss in haemodialysed patients? *Nephrol Dial Transplant* 13: 2077-2080, 1998.
31. McCarey D, Spooner R, Jagger C, McLellan AR, Jarine AG: The Bsm1 vitamin D polymorphism and secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 13: 810, 1998.
32. Schmitz S, Chudek J, Karkoszka H, Heemann U, Reichel H, Rambašek M, Kokot F, Ritz E: The Bsm1 vitamin D receptor polymorphism in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1771-2, 1997.
33. Torregrosa JV, Ybarra J, Moreno A, Pons F, Oppenheimer F, Torres A: Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in patients on hemodialysis. *Nephron* 84: 381-382, 2000.
34. Jofré R, Menárguez J, Polo JR, Arribas B, Cristóbal E, López-Gómez JM, Valderrábano F: The vitamin D receptor gene polymorphism and parathyroid function. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1336-1337, 1999.
35. Yokoyama K, Shigematsu T, Tsukada T, Ogura Y, Takemoto F, Hara S, Yamada A, Kawaguchi Y, Hosoya T: Apa 1 polymorphism in the vitamin D receptor gene may affect the parathyroid response in Japanese with end-stage renal disease. *Kidney Int* 53: 454-458, 1998.
36. Marco MP, Betriu A, Fibla J, Fernández E: Vitamin D receptor gene polymorphism induces differences in calcitriol response in patients in hemodialysis. *XXXV Congress EDTA* (abstract): 36, 1998.
37. Chudek J, Karkoszka H, Schmidt-Gayk, Ritz E, Kokot F: Plasma parathyroid hormone, phosphatemia and vitamin D receptor genotype. Are they interrelated? *J Nephrol* 13: 54-58, 2000.
38. Naves ML, Fernández-Martín JL, Fernández-Coto T, Paz J, Prado P, Cannata J: Differential osteocalcin secretion due to vitamin D receptor gene polymorphism in calcitriol stimulated human osteoblasts. *J Am Soc Nephrol* 11: 580<sup>a</sup> (abstr), 2000.
39. Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, Kobori M, Yanagisawa J, Kato S: 25-hydroxyvitamin D3, 1 $\alpha$ -hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science* 277: 1827-1830, 1997.