

EDITORIAL

ASPECTOS FISIOPATOLOGICOS Y TERAPEUTICOS DE LAS ANOMALIAS DEL METABOLISMO EXTRACELULAR DEL CALCIO EN LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL

Javier Díez

Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza y Departamento de Medicina Interna,
Centro de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona

Introducción

Durante las últimas dos décadas se ha reconocido la relevancia del metabolismo intracelular y del metabolismo extracelular del calcio para la homeostasis de la presión arterial y para la fisiopatología del proceso hipertensivo (1). Actualmente se piensa que el aumento de la concentración citosólica de calcio libre en las células de la musculatura lisa arterial desempeña un papel importante en el aumento del tono vascular y en la elevación de la presión arterial (2). De hecho, se han descrito concentraciones intracelulares elevadas de calcio en células de músculo liso vascular de ratas espontáneamente hipertensas (3) y en diversas células de pacientes con hipertensión arterial (4,5). Sin embargo, todavía no se ha dilucidado si la acumulación intracelular de calcio presente en la hipertensión se debe a un defecto genético o adquirido en la estructura celular o a la acción de factores circulantes relacionados con el calcio (6,7).

Por otra parte, desde que en 1980 McCarron y cols demostraron que los pacientes hipertensos esenciales tienen una excreción urinaria de calcio anormalmente aumentada (8), las anomalías del metabolismo extracelular de dicho ión han recabado la atención de los investigadores. En el momento presente, las anomalías descritas son múltiples (8-21) (Tabla 1). Se ha propuesto que el origen de dichas anomalías radicaría en una deficiente reabsorción tubular de calcio (22). También se ha sugerido que la excesiva pérdida urinaria de calcio podría tener como consecuencia el favorecimiento de la elevación de la presión arterial (23), la aparición de litiasis renal (24) y el desarrollo de osteoporosis (24).

A continuación se revisan brevemente los mecanismos implicados en la pérdida renal de calcio de la hipertensión arterial. Posteriormente se considerará su impacto sobre la regulación de la presión arterial, así como sus efectos nocivos sobre el sistema excretor y sobre el esqueleto. Finalmente, se considerarán aquellos aspectos del tratamiento de la pérdida renal de calcio que pueden ser útiles para el tratamiento de la propia hipertensión.

TABLA I

Anomalías del metabolismo extracelular del calcio descritos en la hipertensión arterial esencial

ANOMALIA	REFERENCIAS
Aumento en la excreción urinaria de calcio	8-11
Aumento en los niveles circulantes de parathormona	8, 9, 12, 13
Aumento del AMP cíclico urinario	8, 9
Tendencia a la disminución del calcio ionizado sérico	8, 11-16
Tendencia al aumento de los niveles circundantes de 1,25-dihidroxi-vitamina D	13, 16-19
Tendencia al aumento de la reabsorción intestinal de calcio	20
Tendencia a la disminución de los niveles circulantes de calcitonina	21

Pérdida renal de calcio

La hiper calciuria que presentan los pacientes hipertensos esenciales (8) parece ser de origen renal. Concretamente, el túbulo renal no reabsorbería calcio adecuadamente (22). Todavía no está dilucidado si el defecto tubular es intrínseco para el transporte de calcio o está inducido por un compromiso en el transporte de otros iones, por ejemplo sodio. Aunque la segunda posibilidad es la que cuenta con mayor evidencia clínico-experimental actualmente, a continuación se revisan ambas posibilidades.

Defecto tubular primario

En ratas espontáneamente hipertensas se ha hallado una actividad anormalmente disminuida de la bomba de calcio de la membrana basolateral de las células tubulares renales (25, 26). La coincidencia de dicha anomalía con hiper calciuria (27) ha permitido postular que un transporte tubular deficitario de calcio sería la causa de la pérdida renal de dicho ión en la hipertensión (22).

El hecho de que las ratas espontáneamente hipertensas con hiper calciuria (28, 29) y los sujetos con hiper calciuria idiopática (30) también presenten alterada la actividad de la bomba de calcio eritrocitaria sugiere que en ambas situaciones existiría un trastorno generalizado del transporte de calcio mediado por dicha bomba.

Por todo ello, la observación de que la actividad de la bomba de calcio está disminuida en los eritrocitos de los pacientes hipertensos esenciales (31, 32) permite hipotetizar que un trastorno similar puede acontecer en las células tubulares renales y dar lugar a una deficiente reabsorción tubular de calcio (Figura 1).

Defecto tubular secundario

Hallazgos recientes permiten asociar las alteraciones del metabolismo extracelular del calcio con la sensibilidad a la sal en la hipertensión arterial. En concreto, los pacientes hipertensos sensibles a la sal e hiporeninémicos presentan alteraciones más acusadas del metabolismo extracelular del calcio que los pacientes hipertensos resistentes a la sal (17, 21, 33).

En los sujetos normales, el incremento en la excreción de sodio que se produce al aumentar gradualmente la ingesta de dicho ión coincide con el aumento en la excreción de calcio (34). Dicho aumento en la calciuria es capaz de disminuir los niveles de calcio ionizado sérico y de elevar los niveles circulantes de hormonas calcioregulatoras (35). Diversas evidencias sugieren que el aumento de la excreción de calcio inducido por la ingesta elevada de sodio es secundaria al aumento del volumen extracelular que esta comporta (36).

En los hipertensos sensibles a la sal e hiporeninémicos, las dietas ricas en sodio generan una mayor calciuria, una mayor disminución del calcio ionizado sérico y una elevación mayor de la parathormona y de la 1,25-dihidroxi-vitamina D que en los hipertensos resistentes a la sal y en los normotensos (35,37). Se piensa que la expansión del volumen extracelular propio de este tipo de hipertensión (38-40) sería la responsable del aumento de la excreción de calcio (24). De esta manera, la disminución de la reabsorción tubular de calcio sería secundaria al aumento de la reabsorción tubular de sodio característico de la hipertensión sensible a la sal (38-40) (Figura 1).

Facilitación de la hipertensión

Como se ha comentado en el apartado precedente, la disminución del calcio ionizado sérico, secundaria a la pérdida renal de calcio, provoca la estimulación de hormonas calcioregulatoras como la parathormona y la 1,25-dihidroxi-vitamina D (Figura 2). Además, es posible que la hipocalcemia también estimule la producción de una sustancia no directamente implicada en la homeostasis del calcio pero con importantes propiedades vasoactivas: El factor hipertensor paratiroideo (Figura 2). A continuación se considera la influencia de estas sustancias sobre la presión arterial.

Hormonas paratiroides

Dada la conocida asociación existente entre hiperparatiroidismo e hipertensión arterial (41-43), podría pensarse que un exceso de parathormona participaría en el mantenimiento de la hipertensión.

Sin embargo, son numerosos los estudios efectuados "in vivo" que demuestran que la parathormona es una hormona hipotensora (44-49). Además, en vasos aislados se ha observado que la parathormona produce vasorelajación (50). Recientemente, se ha demostrado que la parathormona inhibe los canales de calcio de tipo L en células de músculo liso vascular (51), existiendo una correlación directa entre el grado de inhibición de los canales y la relajación de las células (52).

En 1989 Pang y Lewanczuk propusieron la existencia de un nuevo factor circulante hipertensor de origen paratiroideo: el factor hipertensor paratiroideo (53-56). Este factor es secretado por un tipo especial de células presentes en la glándula paratiroides de las ratas espontáneamente hipertensas (54, 55). Se trata de un péptido unido a un lisofosfolípido, con un peso molecular de 2.53 kD (56), que tras ser inyectado en ratas normotensas produce elevación retardada de la presión arterial (57) y que en células de músculo liso vascular favorece la apertura de canales de calcio de tipo L y la acumulación intracelular de calcio (58).

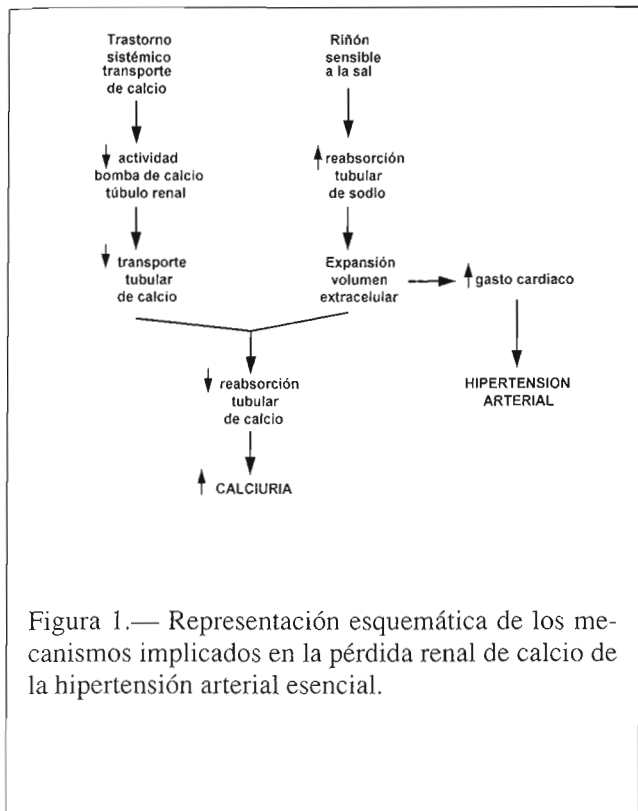


Figura 1.— Representación esquemática de los mecanismos implicados en la pérdida renal de calcio de la hipertensión arterial esencial.

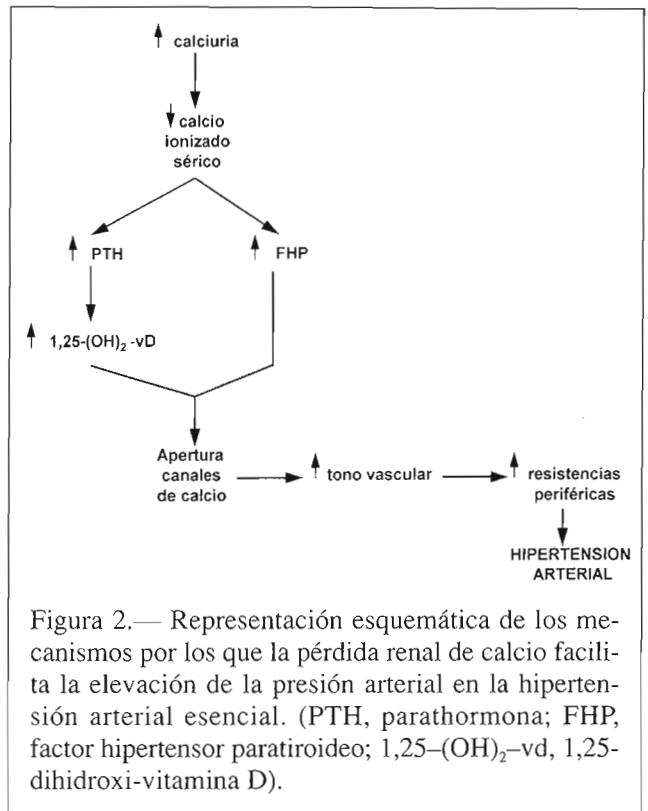


Figura 2.— Representación esquemática de los mecanismos por los que la pérdida renal de calcio facilita la elevación de la presión arterial en la hipertensión arterial esencial. (PTH, parathormona; FHP, factor hipertensor paratiroideo; 1,25-(OH)₂-vd, 1,25-dihidroxi-vitamina D).

En favor de este mecanismo presor están los experimentos efectuados “in vitro” mostrando que los antagonistas del calcio bloquean la contracción de las células del músculo liso vascular provocada por el factor hipertensor paratiroideo (59). Por otra parte, tanto en ratas espontáneamente hipertensas (60), como en pacientes hipertensos esenciales (61), los niveles circulantes basales de factor hipertensor paratiroideo predicen la intensidad de la respuesta hipotensora a los antagonistas del calcio.

Interesantemente, la producción de dicho factor se estimularía en condiciones de hipocalcemia (62) y sus niveles circulantes se han hallado elevados en animales (63) y en humanos (64) con hipertensión arterial sensible a la sal e hiporeninémica.

Hormonas no paratiroideas

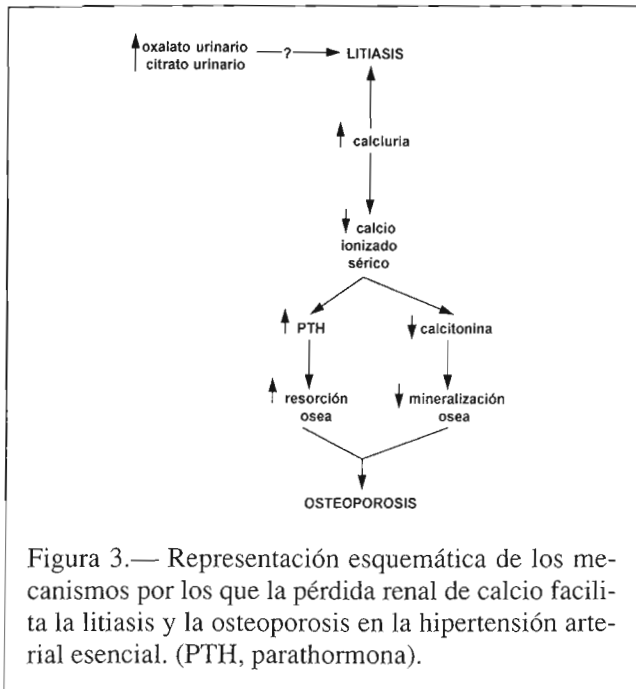
La 1,25-dihidroxi-vitamina D es otra hormona calcioreguladora con propiedades vasoactivas. En la rata se ha demostrado que esta hormona produce la contracción de arterias de resistencia como la mesentérica (65). Su administración crónica produce una elevación de la presión arterial que es dissociable de su efecto hipercalcemiante (66). Recientemente, se ha publicado que la 1,25-dihidroxi-vitamina D estimula la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje y la acumulación intracelular de calcio en células de músculo liso vascular (67). Finalmente, los niveles circulantes de la hormona se han encontrado anormalmente elevados en la rata y en el humano con hipertensión arterial sensible a la sal e hiporeninémica (21,68).

Consecuencias no hemodinámicas

La pérdida renal de calcio que aparece en la hipertensión arterial puede afectar desfavorablemente otros aspectos de la fisiología del paciente hipertenso (Figura 3). El favorecimiento de la litiasis renal y urinaria está bien constatado en animales y en pacientes con hipertensión. Sin embargo, la desmineralización ósea descrita en los animales hipertensos todavía no ha sido confirmada en los pacientes.

Litiasis

Tanto las ratas con hipertensión espontánea (69) como los pacientes con hipertensión arterial esencial (70, 71) desarrollan litiasis cálcica renal y urinaria con mayor frecuencia que los animales o los sujetos normotensos.



por los que la hipercalcemia facilitaría la litiasis cálcica en estos pacientes.

Osteoporosis

Dado que uno de los mecanismos compensadores que se activan como respuesta a la pérdida renal de calcio es el aumento de la resorción ósea —vía aumento de la parathormona y disminución de la calcitonina— (80), podría hipotetizarse que en la hipertensión con hipercalcemia se produciría desmineralización ósea (24) (Figura 3). Un apoyo parcial a dicha hipótesis proviene de la observación de que distintas cepas de ratas con hipertensión espontánea desarrollan osteoporosis con mayor frecuencia e intensidad que las ratas normotensas control (81, 82).

Aunque no hay publicaciones que aporten datos sobre la mineralización ósea de los pacientes hipertensos, ciertas observaciones apoyarían indirectamente la aplicación de la hipótesis precedente a los mismos. Es el caso de maniobras como la restricción de sal de la dieta (83) y el tratamiento con tiazidas (84-87), que disminuyen la pérdida renal de calcio y aminoran la intensidad de la pérdida de contenido mineral del hueso y la incidencia de fracturas patológicas de cadera en sujetos ancianos y en pacientes hipertensos.

Aspectos terapéuticos

Algunos aspectos del tratamiento farmacológico y no farmacológico de la hipertensión arterial pueden incidir directa o indirectamente sobre las anomalías del metabolismo extracelular del calcio presentes en la hipertensión, así como sobre las consecuencias derivadas de las mismas (Tabla 2).

Medidas dietéticas

Dada la influencia que el contenido de sal de la dieta tiene sobre la excreción de calcio (34), es razonable que la restricción moderada del consumo de sal se acompañe de una disminución de la calciuria —vía reducción del volumen extracelular— (36).

Además, se ha comprobado que la disminución de la ingesta de sal previene la aparición de litiasis (88) y el desarrollo de osteoporosis (83); en los hipertensos. Interesantemente, el efecto beneficioso de la restricción de sal sobre la mineralización ósea se ha podido objetivar también en mujeres normotensas (80, 89).

Diversos estudios demuestran que la administración oral de calcio disminuye la presión arterial en los pacientes hipertensos (ver 90 para revisión). La eficacia hipotensora de la calcioterapia oral parece depender directamente de los niveles de calcio ionizado del suero (91) e inversamente de la reninemia (33). De hecho, se ha propuesto que los pacientes con hipertensión sensible a la sal e hiporeninémica serían los que responderían a la suplementación oral de calcio (33).

Parece razonable asumir que el efecto hipotensor del calcio oral en los hipertensos sensibles a la sal pase por la normalización de los niveles de calcio ionizado del suero y por la supresión de la respuesta compensadora del factor hiper-

Se sabe que la prevalencia de litiasis cálcica se relaciona estrechamente con el nivel de la excreción urinaria de calcio (72). Así, en nuestro medio la hipercalcemia es la causa de nefrourolitiasis cálcica en el 59% de los casos (73). El papel etiológico de la hipercalcemia en la formación de los cálculos de calcio estaría facilitado por tres factores: un pH urinario aumentado (74), una excreción aumentada de oxalato (75) y una excreción disminuida de citrato (76).

En la literatura hay información sobre la capacidad renal de acidificación de la orina en la hipertensión arterial sensible a la sal. Los datos disponibles parecen descartar el papel de una orina alcalina en el favorecimiento de la litiasis. En efecto, las ratas con hipertensión genética sensible a la sal excretan una orina anormalmente ácida (77). Esta observación se ha visto corroborada en sujetos sensibles a la sal (78), habiéndose puesto en relación con una situación de acidosis sistémica que se asociaría con la sensibilidad a la sal en dichos sujetos (79).

Aunque no existen datos en la literatura sobre la excreción urinaria de oxalato y de citrato en pacientes con hipertensión arterial, resulta obvio que dicha información podría ser de interés para comprender mejor los mecanismos

TABLA II
Aspectos de interés sobre el tratamiento antihipertensivo de los pacientes hipertensos con anomalías del metabolismo extracelular del calcio

MEDIDA TERAPEUTICA	ASPECTO DE INTERES
Restricción de la ingesta de sal	Disminuye la excreción de calcio
Aumento del consumo de calcio	Suprime la respuesta hormonal compensadora
Aumento del consumo de potasio	Disminuye la excreción de calcio
Tiazidas	Disminuyen la excreción de calcio Normalizan el balance de calcio Previenen la litiasis Frenan la desmineralización ósea
Beta-bloqueantes	Disminuyen la excreción de calcio Normalizan el balance de calcio
Antagonistas del calcio (verapamil)	Disminuyen la excreción de calcio
Inhibidores de la ECA (quinapril)	Disminuyen la excreción de calcio

tensor paratiroideo y de la 1,25-dihidroxi-vitamina D. De hecho, se ha demostrado que la suplementación de calcio en la dieta disminuye los niveles circulantes de factor hipertensor paratiroideo en ratas con hipertensión espontánea (92) y en pacientes hipertensos (23).

Se ha descrito que la suplementación de potasio en la dieta se acompaña de la disminución en la excreción de calcio y viceversa (93). Además, el potasio parece inhibir la resorción ósea (94). Por todo ello, sería lógico incrementar la ingesta de potasio en pacientes hipertensos con hipercalciuria. Por otra parte, conviene señalar que hay datos indicativos de que la suplementación de potasio puede tener el beneficio adicional de favorecer el control de la presión arterial de los pacientes hipertensos (95, 96).

Medidas farmacológicas

Las tiazidas constituyen actualmente uno de los grupos farmacológicos de elección para el tratamiento de la hipertensión arterial ligera-moderada (97, 98). Pero además, las tiazidas pueden resultar sumamente útiles para el tratamiento de los pacientes hipertensos con anomalías del metabolismo extracelular del calcio. Así se desprende de la consideración de algunos de los efectos asociados al empleo de estos fármacos: 1) Disminución de la excreción urinaria de calcio (99), 2) Corrección del balance deficitario de calcio (100), 3) Prevención de la litiasis cálcica (87) y 4) Aumento de la densidad ósea (101).

En pacientes con hipertensión arterial la administración de hidroclorotiazida disminuye en un 32% la excreción renal de calcio (102). Es interesante señalar que el efecto ahorrador de calcio de las tiazidas se observa a dosis bajas que aunque eficaces para normalizar la presión arterial, no modifican la excreción de potasio (103), lo que refuerza su indicación para el tratamiento de los hipertensos con hipercalciuria.

La influencia favorable ejercida por las tiazidas sobre el metabolismo extracelular del calcio radica en su capacidad para contraer el volumen extracelular y estimular, secundariamente, la reabsorción proximal de calcio (104). Además, las tiazidas pueden favorecer la reabsorción distal de calcio actuando directamente o potenciando la acción de la parathormona (104).

En un estudio reciente se ha observado que al igual que las tiazidas, diversos beta-bloqueantes disminuyen la calciuria y normalizan el balance de calcio en los pacientes con hipertensión arterial esencial (105). Sin embargo, los antagonistas del calcio del tipo de la dihidropiridinas y el diltiazem no modifican el metabolismo extracelular de los pacientes hipertensos, mientras que el verapamil ejerce una discreta influencia positiva sobre el mismo (105).

En lo que concierne a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, habría que discernir también según los compuestos. Así, recientemente se ha publicado que la administración crónica de quinapril a pacientes hipertensos esenciales se asocia a una disminución significativa de la excreción renal de calcio (106). Sin embargo, este efecto no se observa con la administración de captopril (106), o con la de enalapril (105).

Conclusiones

Es obvio que el conocimiento de las anomalías de la regulación del metabolismo intracelular del calcio resulta clave para la comprensión de la fisiopatología del proceso hipertensivo. Pero no es menos cierto que el conocimiento creciente

de las anomalías de la regulación del calcio extracelular en la hipertensión arterial está adquiriendo una gran relevancia fisiopatológica y clínica.

Relevancia fisiopatológica por cuanto de una regulación anormal del calcio extracelular se siguen respuestas hemostáticas que propician el mantenimiento de la propia hipertensión. Relevancia clínica derivada de que las dos complicaciones no hemodinámicas de la excesiva pérdida renal de calcio - litiasis y osteoporosis - pueden llegar a condicionar el cuadro clínico del paciente hipertenso.

De las consideraciones precedentes ahondar en el conocimiento del manejo renal del calcio de los pacientes hipertenso, especialmente de aquellos con hipertensión sensible a la sal. Asimismo, es necesario profundizar en el conocimiento del papel patogénico que el factor hipertensor paratiroideo desempeña en estos pacientes. Por otra parte, se requieren estudios clínico-epidemiológicos que establezcan con nitidez la relación existente entre hipertensión y litiasis y entre hipertensión y osteoporosis. Finalmente, sería razonable investigar si entre los criterios de individualización del tratamiento del paciente hipertenso cabe incluir aquellos parámetros que reflejan el metabolismo extracelular del calcio.

Bibliografía

1. Resnick LM. Uniformity and diversity of calcium metabolism in hypertension: a conceptual framework. *Am J Med* 1987; 82 (supplB): 16-26.
2. Thompson LP, Bruner CA, Lamb FS, King CM, Webb Re. Calcium influx and vascular reactivity in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 59: 29A-34A.
3. Zidek W, Kerenyi T, Losse H, Vetter H. Intracellular Na⁺ and Ca²⁺ in aortic smooth muscle cells after enzymatic isolation in spontaneously hypertensive rats, *Res Exp Med (Berl)* 1983; 183: 129-132.
4. Erne P, Bolli P, Burgisser E, Buhler FR. Correlation of platelet calcium with blood pressure: effect of antihypertensive therapy. *N Engl J Med* 1984; 310: 1084-1088.
5. Resnick LM, Gupta RK, Bhargava K, Gruenspan H, Alderman M, Laragh JH. Cellular ions in hypertension, diabetes and obesity: a nuclear magnetic resonance study. *Hypertension* 1991; 17: 95-107.
6. Dominiczak AF, Bohr DF. Cell membrane abnormalities and the regulation of intracellular calcium concentration in hypertension. *Clin Sci* 1990; 79: 415-423.
7. Barbagallo M, Gupta RK, Lewanczuk RZ, Pang PKT, Resnick LM. Serum-mediated intracellular calcium changes in normotensive and hypertensive red blood cells: role of parathyroid hypertensive factor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 (suppl2): S14-S17.
8. McCarron DA, Pingree PA, Rubin RJ, Gaucher SM, Moutch M, Krutzik S. Enhanced parathyroid function in essential hypertension: a homeostatic response to a urinary calcium leak. *Hypertension* 1980; 2: 162-168.
9. Strazullo P, Nunziata V, Cirillo M, Giannattasio R, Ferrara LA, Mattioli PL. Abnormalities of calcium metabolism in essential hypertension. *Clin Sci* 1983; 65: 137-141.
10. Hvarfner A, Bergstrom R, Morlin C, Wide L, Ljunghall S. Relationships between calcium metabolic indices and blood pressure in patients with essential hypertension as compared with a healthy population. *J Hypertens* 1987; 5: 451-456.
11. Young EW, Morris CD, McCarron DA. Urinary calcium excretion in essential hypertension. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 624-632.
12. Grobbee DE, Hackeng WHL, Birkenhager JC, Hofman A. Raised plasma intact parathyroid hormone concentrations in young people with mildly raised blood pressure. *BMJ* 1988; 296: 814-816.
13. Brickman AS, Nyby MD, Von Hungen K, Eggena P, Tuck ML. Calcitropic hormones, platelet calcium and blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 1990; 16: 515-522.
14. McCarron DA. Low serum concentrations of ionized calcium in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1982; 307: 226-228.
15. Shore AC, Booker J, Sagnella GA, Markandu ND, MacGregor GA. Serum ionized calcium and pH: effects of blood storage, some physiological influences and a comparison between normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1987; 5: 499-505.
16. Tillman DM, Semple PF. Calcium and magnesium in essential hypertension. *Clin Sci* 1988; 75: 395-402.
17. Resnick LM, Nicholson JP, Laragh JH. Alterations in calcium metabolism mediate dietary salt sensitivity in essential hypertension. *Trans Assoc Am Physicians* 1985; 98: 313-321.
18. Zemel MB, Kraniak J, Standley PR, Sowers JR. Erythrocyte cation metabolism in salt-sensitive hypertensive blacks as affected by dietary sodium and calcium. *Am J Hypertens* 1988; 1: 386-392.
19. Kurtz TW, Curtis Morris R Jr. Sodium-calcium interactions and salt-sensitive hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3 (suppl): 152S-155S.
20. Gadallah M, Massry SG, Bigazzi R, Horst RL, Eggena P, Campese VM. Intestinal absorption of calcium and calcium metabolism in patients with essential hypertension and normal renal function. *Am J Hypertens* 1991; 4: 404-409.
21. Resnick LM, Muller FB, Laragh JH. Calcium regulatory hormones in essential hypertension: relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986; 105: 649-654.
22. Strazullo P. The renal calcium leak in primary hypertension: pathophysiological aspects and clinical implications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1991; 1: 98-103.

23. Pang PKT, Benishin CG, Shan J, Lewanczuk RZ. PHF: The new parathyroid hypertensive factor. *Blood Pressure* 1994; 3: 148-155.
24. MacGregor GA, Capuccio FP. The kidney and essential hypertension: a link to osteoporosis? *J Hypertens* 1993; 11: 781-785.
25. Bindels RJM, Geertsen JAM, Van Os CH, Slegers JFG. Renal calcium and phosphate handling in the spontaneously hypertensive rat and normotensive control Wistar-Kyoto control rat. En "Epithelial calcium and phosphate transport: molecular and cellular aspects". Editado por Bronner F, Peterlik M. New York: Alan R Huss. 1984: 369-374.
26. Bianchi G, Salvati P, Ferrari P, Vezzoli G. Renal mechanisms in the pathogenesis of a type of genetic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (suppl 8): S124-S129.
27. McCarron DA, Yung NN, Ugoretz BA, Kurtzik S. Disturbances of calcium metabolism in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 1981; 3 (suppl 13): 1-162-1-167.
28. Orlov SN, Pokudin NI, Postnov YV. Calcium-odulin-dependent Ca^{2+} -transport in erythrocytes of spontaneously hypertensive rats. *Pflugers Arch* 1983; 397: 54-56.
29. Vezzoli G, Elli A, Tripodi G, Bianchi G, Carafoli E. Calcium ATPase in erythrocytes of spontaneously hypertensive rats of the Milan strain. *J Hypertens* 1985; 3: 645-648.
30. Bianchi G, Vezzoli GI, Cusi D, Cova T, Elli A, Soldati L, Tripodi G, Surian M, Ottaviano E, Rigatti P, Ortolani S. Abnormal red-cell calcium pump in patients with idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 1988; 319: 897-901.
31. Vincenzi FF, Morris CD, Kinsel LB, McCarron DA. Decreased calcium pump adenosine triphosphatase in red blood cells of hypertensive subjects. *Hypertension* 1986; 8: 1058-1066.
32. De la Sierra A, Hannaert P, Ollivier JP, Senn N, Garay R. Kinetic study of the Ca^{2+} pump in erythrocytes from essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1990; 8: 285-293.
33. Resnick LM, Laragh JH, Sealey JE, Alderman MH. Divalent cations in essential hypertension: relations between serum ionized calcium, magnesium and plasma renin activity. *N Engl J Med* 1983; 309: 888-891.
34. McCarron DA, Rankin LI, Bennett WM. Urinary calcium excretion at extremes of sodium intake in normal man. *Am J Nephrol* 1981; 1: 84-90.
35. Zemel MB, Gualdoni SM, Walsh MF. Effects of sodium and calcium on calcium metabolism and blood pressure regulation in hypertensive black adults. *J Hypertens* 1986; 4 (suppl 5): S364-S366.
36. Capuccio FP, Blackwood A, Sagnella GA, Markandu ND, MacGregor GA. Association between extracellular volume expansion and urinary calcium excretion in normal humans. *J Hypertens* 1993; 11 (suppl 5): S196-S197.
37. Morgan T, Creed R, Hopper L. Factors that determine the response of people with mild hypertension to a reduced sodium intake. *Clin Exp Hypertens* 1986; A8: 941-962.
38. Kawasaki T, Delea CS, Bartter FC, Smith H. The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med* 1978; 64: 193-198.
39. Fujita T, Henry WL, Bartter FC. Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. *Am J Med* 1980; 69: 334-344.
40. Dustan HP, Bravo EM, Tarazi RC. Volume-dependent essential and steroid hypertension. *Am J Cardiol* 1973; 31: 606-615.
41. Hellstrom J, Birke G, Edvall CA. Hypertension in hyperparathyroidism. *Br J Urol* 1958; 30: 12-34.
42. Rosenthal FD, Roy S. Hypertension and hyperparathyroidism. *BMJ* 1972; 4: 396-397.
43. Rapado A. Arterial hypertension and primary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 1986; 6 (suppl 1): 49-50.
44. Collip JB, Clark P. Further studies on the physiological action of a parathyroid hormone. *J Biol Chem* 1925; 64: 133-137.
45. Charbon GA. Diuretic and hypotensive action of a parathyroid extract. *Acta Physiol Pharmacol Neerl* 1966; 14: 525-3.
46. Berthelot A, Gairard A. Effet de la parathormone sur la pression arterielle et la contraction de l'aorte isolée de rat. *Experientia* 1975; 31: 457-458.
47. Pang PKT, Tenner TE Jr, Yee JA, Yang M, Janssen HF. Hypotensive action of parathyroid hormone preparations on rats and dogs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 675-678.
48. Pang PKT, Janssen HF, Yee JA. Effects of synthetic parathyroid hormone on vascular beds of dogs. *Pharmacology* 1980; 21: 213-222.
49. Pang PKT, Yang M, Oguro C, Phillips JG, Yee JA. Hypotensive actions of parathyroid hormone preparations in vertebrates. *Gen Comp Endocrinol* 1980; 41: 135-138.
50. Pang PKT, Yang MCM, Shew RL, Tenner TE Jr. The vasorelaxant action of parathyroid hormone fragments on isolated rat tail artery. *Blood Vessels* 1985; 22: 57-64.
51. Wang R, Karpinski E, Pang PKT. Parathyroid hormone selectively inhibits L-type calcium channels in single vascular smooth muscle cells of the rat. *J Physiol* 1991; 441: 325-346.
52. Wang R, Wu L, Karpinski E, Pang PKT. The changes in contractile status of single vascular smooth muscle cells and ventricular cells induced by bPTH-(1-34). *Life Sci* 1993; 52: 793-801.
53. Pang PKT, Lewanczuk RZ. Parathyroid origin of a new circulating hypertensive factor in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 1989; 2: 898-902.
54. Kaneko T, Ohtani R, Lewanczuk RZ, Pang PKT. A novel cell type in the parathyroid gland of spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 1989; 2: 549-552.
55. Benishin CG, Labeled Z, Guo DD, Lewanczuk RZ, Shan J, Pang PKT. Identification and purification of parathyroid hypertensive factor from organ culture of parathyroid glands from spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 1993; 6: 134-140.

56. Benishin CG, Lewanczuk RZ, Pang PKT. Purification of parathyroid hypertensive factor from plasma of spontaneously hypertensive rats, *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 6372-6376.
57. Lewanczuk RZ, Wang J, Zhang ZR, Pang PKT. Effects of spontaneously hypertensive rat plasma on blood pressure and tail artery calcium uptake in normotensive rats. *Am J Hypertens* 1989; 17: 951-957.
58. Shan J, Benishin CG, Lewanczuk RZ, Pang PKT. Mechanism of the vascular action of parathyroid hypertensive factor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 (suppl 2): 51-58.
59. Shan J, Benishin CG, Lewanczuk RZ, Pang PKT. Mechanism of the vascular action of parathyroid hypertensive factor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 (suppl 2): S1-58.
60. Lewanczuk RZ, Benishin CG, Pang PKT. The effect of calcium and calcium channel blocker combinations on blood pressure in spontaneously hypertensive rats, *J Vasc Med Biol* 1991; 3: 329.
61. Lewanczuk RZ, Benishin CG, Shan J, Pang PKT. Clinical aspects of parathyroid hypertensive factor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 (suppl 2): S23-S26.
62. Pang PKT, Benishin CG, Shan J, Lewanczuk RZ. PHF: The new parathyroid hypertensive factor. *Blood Pressure* 1994; 3: 148-155.
63. Lewanczuk RZ, Pang PKT. The occurrence of parathyroid hypertensive factor in Dahl rats. *Am J Hypertens* 1993; 6: 758-762.
64. Resnick LM, Lewanczuk RZ, Laragh JH, Pang PKT. Parathyroid hypertensive factor-like activity in human essential hypertension: relationship to plasma renin activity and dietary sensitivity. *J Hypertens* 1993; 11: 1235-1242.
65. Bukoski RD, Wang D, Wagman DW. Injection of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ enhances resistance artery contractile properties. *Hypertension* 1990; 16: 523-531.
66. Bukoski RD, Li J, Bo L. Effect of long-term administration of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ on blood pressure and resistance artery contractility in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Hypertens* 1993; 6: 944-950.
67. Shan J, Resnick LM, Lewanczuk RZ, Karpinski E, Li B, Pang PKT. 1,25-dihydroxyvitamin D as a cardiovascular hormone. Effects on calcium current and cytosolic free calcium in vascular smooth muscle cells. *Am J Hypertens* 1993; 6: 983-988.
68. Kotchen TA, Oh CE, Whitescarver SA. Calcium and calcium regulating hormones in the "pre-hypertensive" Dahl salt-sensitive rat. *Am J Hypertens* 1989; 2: 749-753.
69. Wexler BC, McMuiry JP. Kidney and bladder calculi in spontaneously hypertensive rats. *Br J Exp Pathol* 1981; 62: 369-374.
70. Cirillo M, Laurenzi M. Elevated blood pressure and positive history of kidney stones: results from a population-based study. *J Hypertens* 1988; 6 (suppl 4): S485-S486.
71. Capuccio FP, Strazzullo P, Mancini M. Kidney stones and hypertension: population based study of an independent clinical association. *BMJ* 1990; 300: 1234-1236.
72. Tschöpe W, Ritz E. Hypercalciuria and nephrolithiasis. *Contrib Nephrol* 1985; 49: 94-103.
73. Torres A, Suriá S, Balaguer G, Concepción M, Martínez M, Lorenzo V. Litiasis renal recidivante: estudio metabólico e incidencia relativa de las distintas formas. *Nefrología* 1990; 10: 362-370.
74. Pac CYC. Etiology and treatment of urolithiasis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 624-637.
75. Robertson WG. Aetiological factors in stone formation. En "Oxford Textbook of Clinical Nephrology". Editado por Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E. Oxford: Oxford University Press. 1992: 1822-1846.
76. Torres A, Suriá S. Avances en la patogénesis de la nefrolitiasis cálcica. *Nefrología* 1990; 2: 119-124.
77. Battle DC, Sharma AM, Aisheikha MW, Sobrero M, Saleh A, Gutterman C. Renal acid excretion and intracellular pH in salt-sensitive genetic hypertension. *J Clin Invest* 1993; 91: 2178-2184.
78. Sharma AM, Cetto C, Schorr U, Spies KP, Distler A. Renal acid-base excretion in normotensive salt-sensitive humans. *Hypertension* 1993; 22: 884-890.
79. Sharma AM, Kribben A, Schattenfroh S, Cetto C, Distler A. Salt sensitivity in humans is associated with abnormal acid-base regulation. *Hypertension* 1990; 16: 407-413.
80. McParland BE, Goulding A, Campbell AJ. Dietary salt affects biochemical markers of resorption and formation of bone in elderly women. *BMJ* 1989; 299: 834-835.
81. Izawa Y, Sagara K, Kadota T, Makita T. Bone disorders in spontaneously hypertensive rats. *Calcif Tissue Int* 1985; 37: 605-607.
82. Cirillo M, Galletti F, Strazzullo P, Toricelli L, Melloni M. On the pathogenetic mechanism of hypercalciuria in genetically hypertensive rats of the Milan strain. *Am J Hypertens* 1989; 2: 741-746.
83. Short C, Flynn A. Sodium-calcium interrelationships with specific reference to osteoporosis. *Nutr Res Rev* 1990; 3: 1011-15.
84. LaCroix AZ, Wienpahl J, White LR, Wallace RB, Scherr PA, George LK. Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture. *N Engl J Med* 1990; 322: 286-290.
85. Wasnich R, Davis J, Ross P, Vogel I. Effect of thiazide on rates of bone mineral loss: a longitudinal study. *BMJ* 1990; 301: 1303-1305.
86. Wasnich RD, Benfante RJ, Yano K, Heilbrum L, Vogel JM. Thiazide effect on the mineral content of bone. *N Engl J Med* 1983; 309: 344-347.
87. Lindsay R, Marshall B, Haboubi A, Herrington BS, Tohme I. Increased axial bone mass in women with hypertension: role of thiazide therapy. *J Bone Miner Res* 1987; 2 (suppl 1): 529.
88. Yendt ER, Cohan M. Prevention of calcium stones with thiazides. *Kidney Int* 1978; 13: 397-409.

89. Nordin BEC, Polley KI. Metabolic consequences of the meno pause. A cross-sectional, longitudinal and intervention study on 557 normal postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1987; 41 (suppl 1): S1-S59.
90. McCarron DA. Calcium metabolism and hypertension. *Kidney Int* 1989; 35: 717-736.
91. Zhou C, Fan S, Zhou L, Ni Y, Huang T, Shi Y. Clinical observation of treatment of hypertension with calcium. *Am J Hypertens* 1994; 7: 363-367.
92. Lewanczuk RZ, Chen A, Pang PKT. The effect of dietary calcium on blood pressure in spontaneously hypertensive rats may be mediated by a circulating hypertensive factor. *Am J Hypertens* 1990; 3: 349-353.
93. Lemann J, Pleuss JA, Gray RW, Hoffman RG. Potassium administration increases and potassium deprivation reduces urinary calcium excretion in healthy adults. *Kidney Int* 1991; 39: 973-983.
94. Lemann J Jr, Pleuss JA, Gray RW. Potassium may inhibit bone resorption in healthy humans. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 5388.
95. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure: results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297: 319-328.
96. Linas SL. The role of potassium in the pathogenesis and treatment of hypertension. *Kidney Int* 1991; 39: 771-786.
97. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-183.
98. Guidelines Sub-Committee, 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *J Hypertens* 1993; 11: 905-918.
99. Lamberg BA, Kuhlback B. Effect of chlorothiazide and hydrochlorothiazide on the excretion of calcium in urine. *Scand J Clin Lab Invest* 1959; 11: 351-357.
100. Stote RM, Smith LH, Wilson DM, Dube WJ, Goldsmith RS, Arnaud CD. Hydrochlorothiazide effects on serum calcium and immunoreactive parathyroid hormone concentrations: studies in normal subjects. *Ann Intern Med* 1972; 77: 587-591.
101. Wasnich RD, Ross PD, Heilbrun L, Vogel JM, Yano K, Benfante RJ. Differential effects of thiazide and estrogen upon bone mineral content and fracture prevalence. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 457-462.
102. Puig JG, Miranda ME, Mateos F. Hydrochlorothiazide versus spironolactone: long-term metabolic modifications in patients with essential hypertension. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 455-461.
103. Riera G, González E. Efecto de dosis bajas de tiazidas (HCT) en la homeostasis de magnesio y potasio en hipercalcemia idiopática. *Nefrología* 1994; 14: 66-71.
104. Rodríguez-Iturbe B, Henríquez-La Roche C, Bellorín-Font E. Mechanisms of the beneficial effects of thiazide therapy in idiopathic hypercalcemia. En "Diuretics IV: Chemistry, Pharmacology and Clinical Applications". Editado por Puschet JB, Greenberg A. Amsterdam: Excerpta Medica. 1993: 69-77.
105. Lind L, Hanni A, Hvarfner A, Pollare T, Ljunghall S, Lithell H. Influences of different antihypertensive treatments on indices of systemic mineral metabolism. *Am J Hypertens* 1994; 7: 302-307.
106. Puig JG, Mateos FA, Ramos TH, Lavilla MP, Capitán MC, Gil A. Albumin excretion rate and metabolic modifications in patients with essential hypertension. Effects of two angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 1994; 7: 46-51.