

# Hormona paratiroidea, aldosterona e hipertensión arterial ¿una amenaza infravalorada?

*Parathyroid Hormone, Aldosterone and Hypertension: an underrated threat?*

1

Joselyn Rojas, MD, MgSc<sup>1,2,3</sup>, Luis Carlos Olivar, Bsc<sup>1</sup>, Mervin Chávez Castillo, MD<sup>1</sup>, María Sofia Martínez, MD<sup>1</sup>, Sandra Wilches-Durán, MgSc<sup>4</sup>, Modesto Graterol, MgSc, PhD<sup>4</sup>, Julio Contreras-Velásquez, MgSc<sup>4</sup>, Marco Cerda, MgSc<sup>4</sup>, Manuel Riaño, MgSc<sup>4</sup>, Valmore Bermúdez, MD, MgSc, MPH, PhD<sup>1</sup>

Título corto: PTH, Aldosterona e Hipertensión arterial

<sup>1</sup> Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela

<sup>2</sup> Instituto de Inmunología Clínica. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

<sup>3</sup> Pulmonary and Critical Care Medicine at Brigham and Women's Hospital & Harvard Institutes of Medicine

<sup>4</sup> Grupo de Investigación Altos Estudios de Frontera (ALEF), Universidad Simón Bolívar, Cúcuta, Colombia

Autor de Correspondencia: Joselyn Rojas, MD, MgSc. Pulmonary and Critical Care Medicine at Brigham and Women's Hospital & Harvard Institutes of Medicine. rojas.joselyn@gmail.com

## Resumen

**E**l Hiperparatiroidismo primario (HPTP) es un trastorno endocrino frecuente caracterizado por una secreción autónoma de hormona paratiroidea (PTH). Si bien, su variante asintomática es la más frecuentemente encontrada en la práctica clínica (la cual se diagnostica incidentalmente), las complicaciones óseas y renales afectan de forma importante la calidad de vida del paciente. Sin embargo, el espectro de manifestaciones de este trastorno no se limita al metabolismo mineral, puesto que las concentraciones elevadas de PTH se asocian a un mayor riesgo de alteraciones metabólicas como el síndrome metabólico, diabetes mellitus 2 y enfermedades cardiovasculares. En este ámbito, la hipertensión arterial (HTA), relacionada con aproximadamente 9,4 millones de muerte al año, ha sido considerada una manifestación no clásica del HPTP. La interacción PTH-Aldosterona ha surgido como un importante eslabón para tratar de explicar esta relación, planteándose diversos mecanismos

teóricos que posicionan a la PTH como estimulador directo de la síntesis de aldosterona en las células de la zona glomerular. Sin embargo, estos mecanismos teóricos han estado rodeados de controversia en su aspecto epidemiológico y clínico, existiendo aún muy pocos estudios poblacionales explorando este vínculo y su relación con la morbimortalidad cardiovascular, por lo que es necesario mayor investigación en el área con el fin de conocer el verdadero impacto de estos mecanismos en la salud de los individuos. Esta revisión resume aspectos del metabolismo del calcio, al igual que los principales mecanismos subyacentes al vínculo HPTP-HTA, y los datos epidemiológicos disponibles sobre el tópico, a fin de brindar un mejor entendimiento sobre este novel planteamiento.

**Palabras Clave:** Hiperparatiroidismo primario, Aldosterona, hormona paratiroidea, hipertensión arterial, riesgo cardiovascular, mortalidad cardiovascular.

**P**rimary hyperparathyroidism (PHPT) is a common endocrine disorder characterized by autonomic parathyroid hormone secretion (PTH). Although its asymptomatic variant is the most frequently found in clinical practice (which is incidentally diagnosed), bone and kidney complications significantly affect the patient's quality of life. However, the spectrum of manifestations of this disorder is not limited to mineral metabolism, since elevated concentrations of PTH are associated with an increased risk of metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. In this area, hypertension (AHT), related to approximately 9.4 million deaths per year, has been considered a non-classical manifestation of PHPT. The interaction PTH-Aldosterone has emerged as an important link to try to explain this relationship, posing various theoretical mechanisms that position PTH as a direct stimulator of aldosterone synthesis in the glomerular zone cells. However, these theoretical mechanisms have been surrounded by controversy in their epidemiological and clinical aspects, and there are still very few population studies exploring this link and its relation with cardiovascular morbimortality, which is why more research is needed in the area in order to know. The true impact of these mechanisms on the health of individuals. This review summarizes aspects of calcium metabolism, as well as the main mechanisms underlying the HPTP-HTA link, and available epidemiological data on the topic, in order to provide a better understanding of this novel approach.

**Key words:** Primary Hiperparathyroidism, Aldosterone, parathyroid hormone, hypertension, cardiovascular risk, cardiovascular mortality.

**L**as enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la primera causa de morbi-mortalidad a nivel mundial, con un aproximado de 17,5 millones de decesos por año<sup>1</sup>. Estas se caracterizan por ser entidades de origen multifactorial, donde interviene una amplia gama de factores de riesgos modificables y no modificables. La hipertensión arterial (HTA) se incluye dentro del primer grupo, constituyendo un importante blanco de las estrategias de salud pública. La OMS estimó una prevalencia mundial de HTA en la población adulta de 22 % para el año 2014, siendo América la región de menor prevalencia (18%)<sup>2</sup>. Además, las complicaciones de la HTA son causa de aproximadamente 9.4 millones de muertes

al año alrededor del mundo<sup>3</sup>. Si bien la HTA primaria o esencial, sin un único desencadenante fisiopatológico, representa la gran mayoría de los casos de HTA a nivel mundial (90-95%); el porcentaje remanente –donde la HTA se origina de una causa bien diferenciada– despierta especial interés, ya que esta etiopatogenia unifactorial, puede ser potencialmente curable<sup>4</sup>.

Entre las causas de HTA secundaria, el hiperparatiroidismo, particularmente en su variante primaria, recientemente se ha visto rodeado de controversia en aspectos epidemiológicos y bioquímicos<sup>5</sup>. El hiperparatiroidismo primario (HPTP) se define como la secreción excesiva de hormona paratiroidea (PTH) por parte de las glándulas paratiroides, independientemente de sus estimulantes fisiológicos<sup>6</sup>, y representa la primera causa de hipercalcemia en el ámbito ambulatorio<sup>7,8</sup>. Aunque los datos epidemiológicos son escasos, el HPTP podría ser uno de los trastornos endocrinos más comunes –probablemente infradiagnosticado a gran escala–, posiblemente superado sólo por trastornos del páncreas endocrino y tiroides<sup>9,10</sup>. Actualmente se considera que 8.3 de cada 100.000 individuos hospitalizados presentan este trastorno, siendo más común en edades  $\geq 50$  años que en jóvenes, con un pico comprendido entre los 70 y 74 años. Las mujeres se ven más afectadas que los hombres en una proporción de 3:1<sup>5</sup>.

La asociación HPTP-HTA no escapa esta controversia en su aspecto epidemiológico, existiendo aún muy pocos estudios poblacionales explorando este vínculo y su relación con morbimortalidad cardiovascular, dificultando su aceptación plena como causa significativa de HTA secundaria<sup>11</sup>. En efecto, si bien abundan estudios describiendo posibles mecanismos moleculares vinculando el HPTP con la etiopatogénesis de HTA, su verdadera relevancia en el ámbito clínico aún es desconocida. Esta revisión resume aspectos del metabolismo del calcio, al igual que los principales mecanismos subyacentes al vínculo HPTP-HTA, y los datos epidemiológicos disponibles sobre el tópico, a fin de brindar un mejor entendimiento sobre este novel planteamiento.

## El calcio como diana de regulación endocrina

### Un catión divalente y tres reguladores fundamentales

El calcio es un catión divalente esencial en diversos procesos fisiológicos<sup>13-15</sup>, participando como cofactor en reacciones enzimáticas y como segundo mensajero intracelular<sup>12-14</sup>. La mayoría del calcio corporal total (99%) existe principalmente bajo la forma de complejos calcio-fosfato –cristales de hidroxiapatita, en su mayoría– en el tejido óseo, confiriéndole a éste último sus propiedades físicas<sup>15</sup>. A su vez, estos complejos se comportan como reservorio de calcio y fosfato que puede ser movilizados rápidamente cuando los distintos sistemas biológicos que los usan

como cofactores y reguladores los requieren<sup>16</sup>. Por otra parte, el calcio contenido en tejidos no óseos (<1%) representa alrededor de 10 g en el adulto, siendo la fracción participante en la mayoría de los distintos procesos fisiológicos<sup>16</sup>. Las concentraciones séricas de calcio varían entre 9.0-10.5 mg/dL, comprendiendo: a) Formas iónicas libres (51%) que representan una concentración sérica de 4.5-5.6 mg/dL; b) Complejos proteicos (40%) unidos principalmente a la albumina o globulina; c) Complejos iónicos (9%), principalmente fosfato de calcio, carbonato de calcio y oxalato de calcio<sup>17</sup>. En condiciones normales, las concentraciones de este ion son reguladas por las interacciones existentes entre la PTH, la vitamina D y la calcitonina, quienes mantienen su homeostasis según los requerimientos fisiológicos<sup>18</sup>.

En este sentido, la PTH es una hormona polipeptídica constituida por 84 aminoácidos, sintetizada por las células claras principales de las glándulas paratiroides. El gen PTH (11p15.2) posee 3 exones: el exón 1 no es traducido, el exón 2 codifica un péptido de 25 aminoácidos y parte de la prohormona, mientras que el exón 3 codifica el resto de la prohormona (6 aminoácidos) y la molécula completa de la PTH (84 aminoácidos)<sup>19</sup>. La molécula biológicamente activa de la PTH deriva de la proteólisis sucesiva de la pre-pro-PTH (115 aminoácidos) a pro-PTH (90 aminoácidos) y por último a PTH (84 aminoácidos) (REF). La formas truncadas de la PTH en el extremo C-terminal pueden ser encontradas en el suero, como PTH(1-34), la cual abarca solo los primeros 34 aminoácidos del extremo N-terminal; asimismo, las versiones truncadas en el extremo N-terminal, incluyendo la PTH(7-84) y PTH(19-84)<sup>20</sup>.

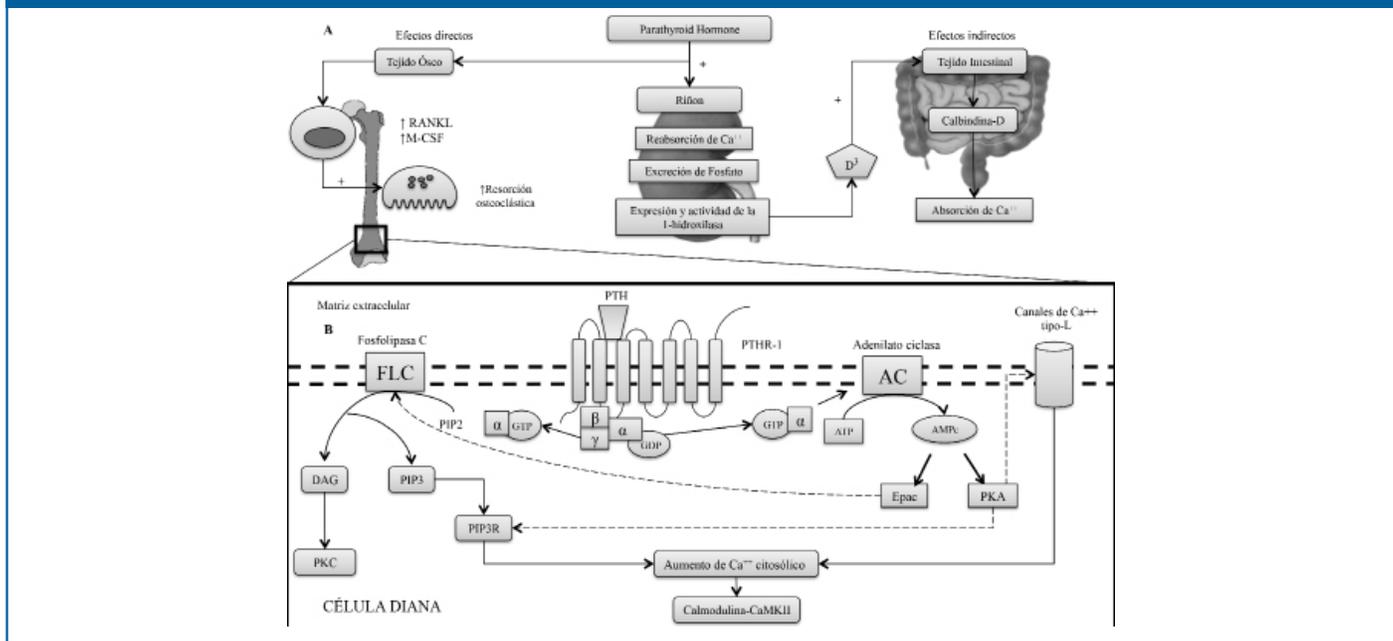
Los primeros 34 aminoácidos del extremo N-terminal parecen ser los determinantes más importantes de la afinidad por el receptor de la PTH; por consiguiente, tanto PTH(1-84) y PTH(1-35) exhiben niveles similares de actividad biológica, mientras que PTH(7-84) y PTH(19-84) ejercen efectos menores. Se considera que estos péptidos truncados juegan un papel complementario junto a la PTH intacta, así, bajo condiciones de hipocalcemia, la PTH(1-35) amplificaría la respuesta fisiológica en los riñones y tejido óseo, con la finalidad de alcanzar la eucalcemia<sup>21</sup>. Por el contrario, en condiciones de hipercalcemia, los niveles elevados de PTH(7-84) y PTH(19-84) podrían conferir cierto grado de modulación sobre la actividad de la PTH<sup>21</sup>. Los ensayos de laboratorio más utilizados en la actualidad para la cuantificación sérica de esta hormona incluyen los de segunda generación, o de PTH intacta, los cuales reconocen PTH(1-84) y varios fragmentos truncados en el extremo N-terminal; y los de tercera generación, o de PTH entera, que reconocen específicamente y exclusivamente PTH(1-84), la forma bioactiva<sup>22</sup>.

La PTH es secretada en respuesta a niveles bajos de calcio iónico sérico, evento que es controlado por el receptor

sensor de calcio (CaSR), localizado en la membrana plasmática de las células claras principales de las glándulas paratiroides. Este pertenece a la familia de receptores acoplados a proteína G, consistiendo en un dominio extracelular, que presenta 7 asas transmembrana, y un dominio C-terminal intracelular, con múltiples sitios de fosforilación<sup>23</sup>. En condiciones de hipercalcemia, la unión del calcio al dominio extracelular induce cambios conformacionales a nivel del dominio intracelular del CaSR, permitiendo la unión de las subunidades heterotriméricas de la proteína **G $\alpha$  y G $\beta$** , mediando el aumento de calcio intracelular mediante la vía del inositol trifosfato-diacilglicerol, y disminuyendo a su vez las concentraciones de adenosin monofosfato cíclico (AMPC). Todos estos eventos intracelulares inhiben la exocitosis de las vesículas almacenadas de PTH<sup>24</sup>. Otro ion que también es fundamental en esta interacción CaSR-Ca<sup>2+</sup> es el magnesio (Mg<sup>2+</sup>), ya que la unión simultánea de este al CaSR es necesaria para su funcionalidad. Adicionalmente, la subunidad inhibitoria **G $\alpha$  (G $\beta$ i)** desempeña una menor actividad en presencia de niveles normales de magnesio; por lo tanto, en condiciones de hipomagnesemia, esta subunidad aumenta su actividad, trayendo como consecuencia la disminución en la secreción de PTH<sup>25</sup>.

La PTH actúa sobre la membrana celular de sus tejidos diana a través de un receptor acoplado a proteína G denominado receptor de hormona paratiroidea tipo 1 (PTHr-1), activando dos tipos de subunidades de proteínas G: Gs y Gq, las cuales a su vez regulan las cascadas dependientes de AMPc/PKA e Inositol trifosfato (IP3)/Diacilglicerol (DAG) respectivamente (**Figura 1**)<sup>26</sup>. En la membrana de los osteoblastos, la PTH activa la adenilato ciclasa, elevando los niveles de AMPc e incrementa los niveles intracelulares de calcio. Los osteoblastos activados liberan múltiples citocinas que transmiten esta activación a los osteoclastos, potenciando la liberación de calcio mediante el aumento de la resorción ósea<sup>27</sup>. Este efecto, en consonancia con un incremento en la reabsorción renal de calcio y una disminución en la reabsorción de fosfato, conlleva a una elevación en los niveles séricos de calcio manteniendo la calcemia en límites normales<sup>17</sup>. Esta hormona también estimula la expresión de la paracelina-1, una proteína de unión estrecha que regula la permeabilidad iónica –incluyendo al calcio– para el transporte paracelular en el asa de Henle<sup>28</sup>. Por último, la PTH favorece la conversión de la 25-OH-Vitamina D a su forma más activa, la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamina D<sup>17</sup>.

Figura 1. Mecanismos moleculares y efectos de la hormona paratiroidea sobre sus órganos dianas



A. La PTH actúa directamente sobre el hueso y el riñón e indirectamente sobre el intestino. En el tejido óseo estimula la resorción osteoclástica de forma indirecta, al aumentar la secreción de RANKL y MCSF en el osteoblasto, moléculas involucradas en la diferenciación del osteoclasto. En el tejido renal aumenta la reabsorción de  $\text{Ca}^{++}$  en los túbulos distales, en conjunto a un incremento de la fosfatúria. Además estimula la actividad de la 1-hidroxilasa enzima encargada de la síntesis de 1,25 dihidrocolecalciferol o calcitriol (forma activa de la vitamina D3). Esta última es la encargada de la absorción intestinal de Calcio.

B. Todos estos efectos en las células dianas son mediados por la unión de la hormona al PTHR-1. Este pertenece a la familia de los receptores acoplados a proteínas G, pudiendo estimular tanto a la Adenilato ciclasa (AC) y la fosfolipasa C (PLC) dependiendo del subtipo de proteína G acoplada. La PLC es activada a través de la subunidad  $G_q$  iniciando la vía inositoltrifosfato/diacilglicerol (IP3/DAG) que culmina con el aumento intracelular de los niveles de  $\text{Ca}^{++}$  y la activación de la calcio-calmodulina protein quinasa II (CaMKII) que media los efectos biológicos. En adición, el cAMP producido por la AC –la cual es activada por el subtipo  $G_s$ – puede por sí mismo converger en la vía IP3/DAG o mediante la actividad de la PKA (proteín quinasa A) y la Epac (Proteína de intercambio activada por cAMP). La Epac puede activar la PLC. La PKA puede ser fosforilada y aumentar la sensibilidad de los receptores sensibles a IP3 (PIP3) y de los canales de  $\text{Ca}^{++}$  tipo-L.

AC: adenilatociclasa; ATP: Adenosin trifosfato; PLC: fosfolipasa C; PKA: proteína cinasa A; PTH: Hormona paratiroidea; PTHR-1: receptor de hormona paratiroidea 1.

Este último mediador es otro elemento clave en la regulación de la concentración sérica de calcio. El término “Vitamina D” se designa a un grupo de compuestos liposolubles producidos por la acción de la luz ultravioleta sobre el 7-dehidrocolesterol en la piel, originando colecalciferol (vitamina  $D_3$ ), el cual representa la mayor fuente de vitamina D en los humanos. Por otra parte, el ergocalciferol (vitamina  $D_2$ ) puede ser obtenido en la dieta, encontrándose en el pescado, hígado y yemas de huevo, entre otros. Esta hormona aumenta los niveles séricos de calcio, favoreciendo su absorción intestinal, promoviendo la mineralización ósea e inhibiendo la síntesis de PTH<sup>29</sup>. Ambos precursores de la vitamina D deben ser hidroxilados sucesivamente en el hígado y riñón para alcanzar la forma biológicamente activa, 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamina D<sup>29</sup>. La 25-hidroxilación es mediada por enzimas hepáticas microsomales y mitocondriales, entre estas, CYP2R1, CYP3A y CYP27A, ninguna de las cuales están sujetas a algún tipo de regulación estricta<sup>30</sup>. Por otro lado, la PTH estimula la 1 $\alpha$ -hidroxilasa en las células tubulares renales, mientras que la 1,25-(OH)<sub>2</sub>, suprime esta enzima, autolimitando su producción<sup>29</sup>.

La vitamina D favorece la absorción de calcio fundamentalmente a través de la familia de proteínas calbindinas en el tejido intestinal y a nivel de los túbulos distales y

porción proximal de los túbulos colectores renales, donde parece aumentar la actividad de la  $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$  ATPasa en la membrana luminal, aumentando la reabsorción tubular de calcio<sup>31</sup>. La vitamina D tiene también la capacidad de movilizar las reservas de calcio endógeno, induciendo la activación de los osteoclastos por osteoblastos mediante la RANKL, IL-11 y prostaglandina E2, quienes expresan el receptor de la vitamina D y CYP27B1, representando un sitio menor de 1 $\alpha$ -hidroxilación de la 25-OH-D para señalización local<sup>32</sup>.

Por último, la calcitonina es una hormona proteica constituida por 32 aminoácidos, secretada por las células parafoliculares de la glándula tiroides en respuesta a niveles elevados de calcio sérico sentidos por el CaSR que se encuentra localizado en la membrana de estas células<sup>32</sup>. Las acciones de esta hormona son mediadas a través del receptor de calcitonina (CTR), el cual al igual que el de la PTH, pertenece a la familia de receptores acoplados a proteína G, este puede ser encontrado en múltiples tejidos, incluyendo riñón y hueso<sup>33</sup>. La calcitonina también incrementa la transcripción de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa en el túbulo proximal del riñón, aumentando las concentraciones de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D, y favoreciendo de manera indirecta la acción de esta última sobre el metabolismo del calcio<sup>34,35</sup>. En

el tejido óseo, la calcitonina inhibe la actividad osteoclástica y por lo tanto la resorción ósea, esto quizás mediado por cambios en la adhesión osteoclástica, ya que la calcitonina afecta el ensamblaje de la integrina, el citoesqueleto de actina y otros elementos envueltos en el aparato de adhesión celular<sup>36</sup>; igualmente la calcitonina parece alterar el transporte iónico, la actividad enzimática<sup>37</sup>, e inhibir los efectos osteoclastogénicos del RANKL<sup>38</sup>.

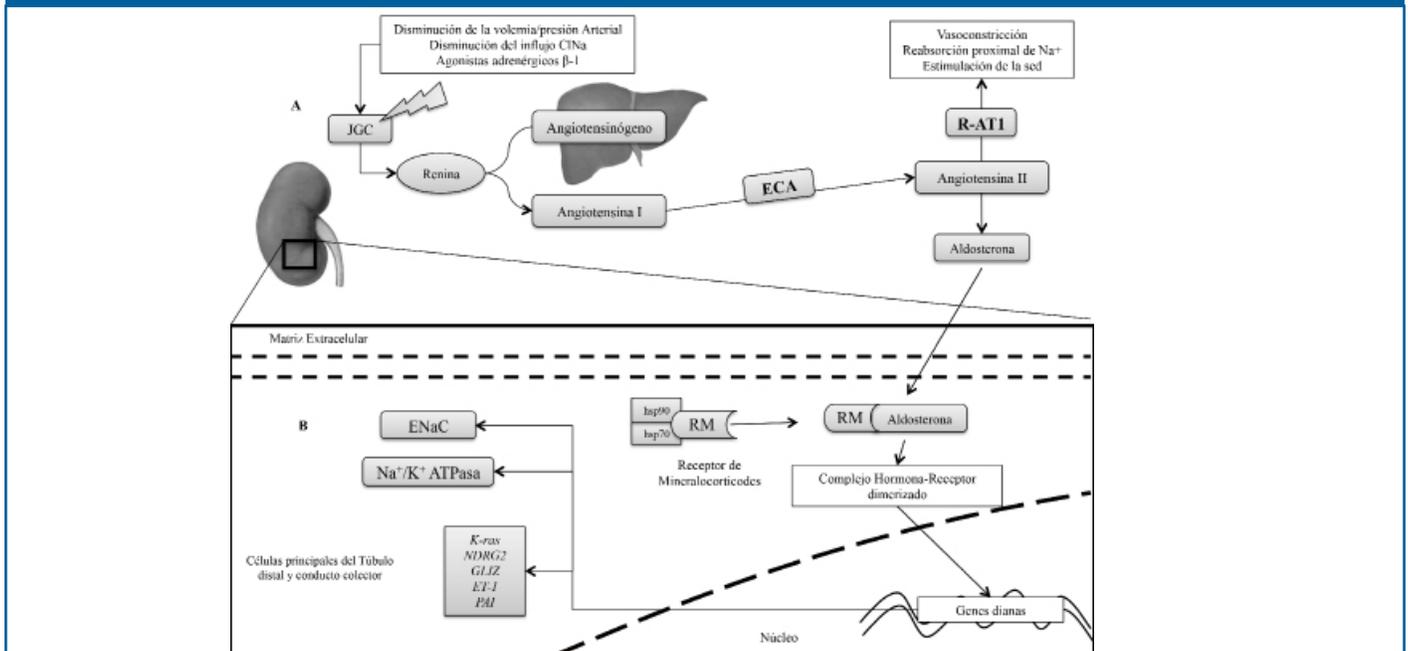
Más allá de la regulación del calcio

Finalmente, el eje endocrino comandado por la PTH no se limita al metabolismo del calcio, fosfato y magnesio; nuevas funciones y las consecuencias fisiopatológicas de su desequilibrio fuera de este panorama son objeto de investigación actual. En el caso de la vitamina D, es conocida su participación en la inmunomodulación, por lo que su deficiencia se ha relacionado con enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide<sup>39</sup>, diabetes mellitus<sup>40,41</sup>, enfermedad renal crónica<sup>42</sup> y cardiopatía isquémica<sup>43,44</sup>. Además parece ser esencial para la función reproductiva<sup>45-47</sup> y en la esfera mental<sup>48,49</sup>. En cuanto a la PTH, se ha documentado su rol en la fibrogénesis renal<sup>50</sup>, además de cumplir funciones reguladoras dentro del sistema inmune, al expresar receptores de PTH células como

los polimorfonucleares, linfocitos B y T<sup>51</sup>. Un punto de vista interesante es su rol dentro de la fisiología cardiovascular actuando en células como los miocardiocitos, células endoteliales y células musculares lisas, relacionadas con la HVI, calcificación y remodelamiento vascular<sup>52,53</sup>.

La relación de este eje con el sistema renina-angiotensina-ALD (SRAA) ha cobrado bastante interés al observarse que la secreción de PTH aumenta considerablemente luego de la administración de 3 ng/kg de Ang II en humanos, siendo independiente a cualquier cambio agudo en la concentración de Ca<sup>2+</sup> o 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamina D<sup>54</sup>. Así mismo, se aislaron receptores tipo I de angiotensina II (AT1R) y receptores de mineralocorticoides (MR) en las glándulas paratiroides, con niveles tisulares similares al tejido adrenal de ratón, aumentando de 2-4 veces en el adenoma paratiroideo<sup>54</sup>. En consonancia, el aislamiento de receptores para PTH en el sistema vascular<sup>55</sup> y en la células de la zona glomerular de la corteza adrenal (CZG)<sup>56</sup> sugieren una interacción entre estos dos sistemas, relevantes epidemiológica y clínicamente debido a que el SRAA es un regulador clave del metabolismo del Na<sup>+</sup>/H<sub>2</sub>O y de la presión arterial (**Figura 2**)<sup>57</sup>.

**Figura 2. Activación del Sistema renina-angiotensina y principales efectos de sus productos intermedarios.**



A. El eje renina-angiotensina-aldosterona es el regulador hormonal mas importante de la presión arterial. Este es activado en presencia de una disminución del líquido intravascular y por estimulación β-1 adrenérgica, estímulos captados por el aparato yuxtaglomerular de la nefrona que culminan con la secreción de renina por parte de las células yuxtaglomerulares (JC). La renina es la enzima que transforma el angiotensinógeno producido por las células hepáticas, en angiotensina I. A su vez este intermedio por acción de la Enzima convertidora de la angiotensina (ECA) es transformada en Angiotensina II, un potente vasoconstrictor y sensibilizador de las células ZG para la producción de Aldosterona, ultimo eslabón de este eje endocrino.

B. Debido a su naturaleza liposoluble, la aldosterona es capaz de difundir libremente a través de la membrana plasmática de sus células diana. En ausencia de la hormona, el receptor de Mineralocorticoides (MR) se encuentra en el citoplasma celular formando un complejo con las proteínas de choque térmico hsp90 y hsp70, interacción indispensable para mantener su conformación inactiva. La interacción del MR con el ligando produce un cambio conformacional que lo libera de estas proteínas asociadas. El complejo hormona receptor es dimerizado con un homólogo y es translocado entonces hacia el núcleo celular donde podrá actuar a modo de factor de transcripción. Una vez en el núcleo, reconocen las secuencias nucleotídicas ERH presentes en las regiones promotoras de los genes dianas, produciendo de esta manera la activación o la represión de la expresión de diferentes genes.

AT1R: Receptores de Angiotensina II tipo 1; ECA: enzima convertidora de Angiotensina; JGC: células yuxtaglomerulares; RM: Receptor de mineralocorticoides.

## Visión general del hiperparatiroidismo primario

### Más que sólo un trastorno de la regulación del calcio

El HPTP se debe a un defecto intrínseco de las glándulas paratiroides, donde la hipersecreción de PTH conlleva a hipercalcemia persistente, primariamente a expensas de la movilización de reservas óseas. Esto conlleva a largo plazo a hallazgos óseos como osteopenia y osteoporosis<sup>58,59</sup>, y complicaciones renales, como litiasis renal, nefrocalcinosis y enfermedad renal crónica<sup>60</sup>. Bioquímicamente, el HPTP se caracteriza por una persistente hipercalcemia, en conjunto con elevados niveles de PTH. Igualmente, puede encontrarse, hipofosfatemia, hipomagnesemia y niveles incrementados de fosfatasa alcalina<sup>61</sup>.

Este trastorno puede presentarse como parte de síndromes familiares como la neoplasia endocrina múltiple (MEN) y el hiperparatiroidismo familiar aislado<sup>62,63</sup>, condiciones hereditarias autosómicas dominantes. Sin embargo, el hiperparatiroidismo primario esporádico aislado es el más prevalente. Entre las causas de HPTP, el adenoma paratiroideo es la más común, representando aproximadamente el 80-85 % de los casos<sup>64</sup>. El espectro de manifestaciones clínicas del HPTP ha variado desde su primera descripción en 1930 por Albright y Reinfestein<sup>65</sup>, la cual se caracterizaba por la presentación de una enfermedad clínicamente manifiesta con nefrolitiasis, enfermedades óseas y alteraciones musculares.

Actualmente, debido a un mayor uso de marcadores bioquímicos (calcio sérico e iPTH) en los países desarrollados, la presentación clínica es limitada en la mayoría de los pacientes (88%), cursando típicamente de manera asintomática, y realizándose el diagnóstico de manera incidental al realizar un examen bioquímico<sup>66</sup>. No obstante, en los países en vías de desarrollo, el diagnóstico debido a evidencia radiológica de alteraciones óseas y complicaciones renales es mucho más frecuente<sup>66,67</sup>. Aunque este trastorno es de presentación frecuente en la edad adulta –principalmente entre los 30-70 años–, gana relevancia clínica en la población pediátrica en virtud de su tendencia a poseer manifestaciones óseas y renales severas en estos individuos<sup>68</sup>. El HPTP ocurre en cerca del 1% de la población adulta, pero afecta a más del 2% después de los 55 años, siendo dos-tres veces más común en mujeres que en los hombres<sup>9</sup>, para el año 2001, la incidencia de este trastorno se estimaba en 22 casos por cada 100,000 individuos al año<sup>9</sup>. Además se ha relacionado con una mayor incidencia de HTA, diabetes mellitus tipo 2, colelitiasis, pancreatitis y úlcera péptica que la población general<sup>69</sup>.

Con respecto al manejo terapéutico del HPTP, se considera que los pacientes que presenten manifestaciones clásicas como osteítis fibrosa quística, nefrocalcinosis, y nefrolitiasis ameritan resección de las glándulas paratiroides, incluso en presencia de normocalcemia deben ser referidos a cirugía, incluso los pacientes normocalcémicos<sup>11</sup>. En pacientes sin estas manifestaciones clínicas la cirugía no es

mandatoria, pero debe ser siempre considerada ya que es la terapia definitiva para el HPTP. Para aquellos pacientes que no cumplan con los criterios quirúrgicos, o prefieran el manejo médico, el uso de suplementos de vitamina D, bisfosfonatos y calciomiméticos como cinacalcet constituye el pilar fundamental del manejo farmacológico dependiendo de los requerimientos del paciente<sup>11</sup>.

Los resultados cardiovasculares en pacientes con HPTP han sido motivo de controversia en las últimas décadas. Por falta de evidencia clínica, ninguna manifestación cardiovascular es actualmente considerada como criterio para abordaje quirúrgico en el tratamiento del HPTP, y la evaluación cardiovascular no está formalmente recomendada en estos pacientes<sup>11</sup>. No obstante, estudios recientes describen un mayor riesgo cardiovascular en sujetos con concentraciones elevadas de PTH<sup>70-72</sup>, de manera paralela a hallazgos de receptores endoteliales de PTH<sup>55,73</sup>, además de reportes de calcificación y remodelado vascular, HVI, calcificación y fibrosis cardíaca en individuos con HPTP<sup>74-76</sup>. Más allá de esto, el hallazgo que ha despertado mayor interés científico es la asociación del HPTP con la HTA, que podría representar la traducción fisiopatológica subyacente a las modificaciones estructurales en el aparato cardiovascular previamente asociadas al HPTP.

En este sentido, uno de los estudios pioneros que describieron una asociación entre estas condiciones fue publicado por Rosenthal y Roy en 1972<sup>77</sup>, quienes evaluaron a 40 pacientes con HPTP, encontrando que 1/3 de estos individuos eran hipertensos. Desde la publicación de este reporte, la HTA ha pasado a considerarse una manifestación no clásica del HPTP<sup>11,78</sup>, con una frecuencia relativa oscilando entre 17.5-81%<sup>77-81</sup>. Esta asociación epidemiológica fue subsecuentemente complementada por descripciones de otros mecanismos fisiopatológicos probables que pudieran explicar este vínculo, entre los cuales el rol de la PTH en las CZG parece especialmente prometedor. En efecto, uno de los primeros estudios en explorar este efecto de la PTH fue el de Rosenberg et al<sup>56</sup>, quién a través de células adrenales –de origen bovino y aviar– demostraron que la PTH aumentaba la secreción de aldosterona (ALD) incrementando los niveles de AMPc intracelular, hecho confirmado posteriormente en células humanas por Mazzocchi y col<sup>82</sup>, describiendo más específicamente que su acción era mediada a través de las vías AMPc/PKA o PLC/PKC. A continuación se plantean los principales hallazgos moleculares que relacionan los efectos de la PTH y ALD con el desarrollo de HTA.

## Hormona paratiroidea, aldosterona e hipertensión arterial

### Múltiples caminos a un mismo destino

Durante el nacimiento del interés científico en el vínculo HPTP-HTA, se atribuyó la lesión renal directa y generalizada inducida por hipercalcemia a este trastorno<sup>83,84</sup>. No obstante, la mayoría de estos individuos mantienen

una adecuada función renal<sup>77</sup>, apuntando a otros factores como los verdaderos causantes. La presión arterial sistémica es la fuerza que ejerce la sangre eyectada por el ventrículo izquierdo sobre las paredes arteriales. En base a esta definición, la regulación de la presión arterial puede descomponerse en dos elementos: El gasto cardíaco (GC) y la resistencia vascular periférica (RVP)<sup>85</sup>. Si bien el GC parece ser el más afectado en este panorama, ambos factores participan significativamente; a través de los mecanismos descritos a continuación:

#### Efectos de la PTH sobre el Gasto Cardíaco

Hallazgos de PTH-R en células adrenales animales han llevado a la catalogación de este tejido como una diana no clásica de la PTH, donde puede inducir la secreción de ALD en CZG a corto y largo plazo<sup>86-89</sup>. La región biológicamente activa de la PTH (la secuencia 1-34 del extremo NH3-terminal) parece ser homóloga con la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), uno de los principales estimuladores de la glándula adrenal<sup>90</sup>, por ende puede tener un efecto directo sobre ella.

#### □ Regulación cuantitativa de la esteroidogénesis

El rol directo de la PTH como estimuladora de la esteroidogénesis en las CZG depende de la activación de la PKA por medio del incremento en la concentración de AMPc<sup>56</sup>. La PKA puede entonces activar a la proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (StAR)<sup>92</sup>. Esta molécula es clave para el transporte del colesterol a través de la membrana mitocondrial interna (MMI) –que realiza, en conjunto con el transduceosoma, un complejo multiproteico–, constituyendo un paso fundamental para la síntesis de hormonas esteroideas<sup>92</sup>. La MMI es el sitio de anclaje de la enzima de clivaje de cadena lateral del colesterol (CYP11A1), que ejecuta el paso limitante en esta vía biosintética<sup>93,94</sup>.

StAR también puede ser activada por aumentos en la concentración citosólica de Ca<sup>2+</sup>, ya que se ha demostrado que mejora el transporte de colesterol hacia la mitocondria<sup>95,96</sup>. Los principales estimuladores de la síntesis de ALD utilizan esta vía común del Ca<sup>2+</sup>, donde la Angiotensina II a través del receptor AT1 estimula la activación de la vía de la Fosfolipasa C (PLC)/Inositol-3-fosfato en las CZG<sup>97</sup>, y el aumento del K<sup>+</sup> Sérico despolariza la membrana plasmática de las CZG activando el influjo de calcio mediado por Canales de Ca<sup>2+</sup> voltaje-dependientes<sup>98</sup>. La PTH también actúa liberando las reservas de Ca<sup>2+</sup> intracelular en la CGZ, conllevando todos estos mediadores a la activación de la Calcio-Calmodulina Proteína Kinasa II (CaMKII)<sup>99,100</sup>. Esta enzima puede fosforilar a StAR y mediar la apertura de canales de Ca<sup>2+</sup> tipo L y tipo T en la CZG, construyendo un ciclo de retroalimentación positiva para la concentración citosólica de Ca<sup>2+</sup>, mecanismo necesario para el mantenimiento crónico de esta secreción<sup>101</sup>.

El papel del Ca<sup>2+</sup> en esta modulación parece ser crítico, al observarse inhibición de la esteroidogénesis en las CZG

tras exposición a bloqueadores de canales de Ca<sup>2+</sup><sup>102</sup>. Debido a que en las CZG, el efecto pro-secreción de ALD ejercido por la angiotensina II e hiperkalemia es mediado prominentemente por la CaMKII<sup>103-105</sup>, el Ca<sup>2+</sup> citosólico podría actuar como sensibilizador o potenciador de la secreción de ALD.

La PTH también puede favorecer la esteroidogénesis de manera indirecta al aumentar los niveles extracelulares de Ca<sup>2+</sup>. Si bien el aumento de las concentraciones intracelulares de Ca<sup>2+</sup> depende inicialmente de las reservas dentro de la célula, es necesario el calcio del líquido extracelular para mantener una fase de meseta y por ende la estimulación corriente abajo<sup>106</sup>. Esto se demuestra al observar el efecto de la quelación de calcio extracelular en la zona fasciculada adrenal, hecho que impide la secreción de corticosterona a dosis incluso elevadas de ACTH<sup>107</sup>. Las observaciones de Hyatt y col.<sup>108</sup> revelaron que la elevación gradual de K<sup>+</sup> de 3,6 a 8,9 mM progresivamente aumenta niveles de AMPc en CZG de ratas, lo que sugiere una interacción entre estas vías de señalización, ya que esta respuesta parece requerir Ca<sup>2+</sup> extracelular, puesto que la esteroidogénesis fue inhibida con la administración de nifedipina, un bloqueador de los canales de calcio.

La intervención del calcio en la señalización del AMPc en la CZG podría ser mediada por una adenilato ciclasa (AC) dependiente de Ca<sup>2+</sup><sup>109</sup>. Las isoformas AC 1, 3, 8 son caracterizadas por ser sensibles a las concentraciones de Ca<sup>2+</sup> citosólico al poseer un sitio alósterico que permite su interacción con la calmodulina<sup>110</sup>. En este sentido, Côté y col<sup>111</sup>, aislaron distintas isoformas de AC en las células adrenales (de la zona glomerular y la zona fasciculada); de especial interés las isoformas AC 1 y 3 que podría mediar los efectos de la ACTH dependientes de Ca<sup>2+</sup>. De esta manera la señalización de la PTH en la CZG –principalmente mediada por la vía IP3-DAG– podrían aumentar los niveles de AMPc intracelular y la producción de ALD<sup>82</sup>.

#### □ Regulación esteroidogénica cualitativa

Se ha observado que concentraciones elevadas de Ca<sup>2+</sup> intracelular pueden modificar el perfil de expresión génica en las CZG, particularmente los genes CYP11B2 y CYP17A1. Por un lado, el gen CYP11B2 codifica la AS, y posee una región promotora conformada por 3 unidades: Un elemento de respuesta al AMPc (CRE) y dos elementos cis-distales (Ad5 y NBRE)<sup>92,112</sup>. La CaMKII podría fosforilar ciertos factores de transcripción como el ATF-1 y CREB que se unirían al CRE induciendo la transcripción del gen<sup>113</sup>. Aunque se acepta que este es el mecanismo implicado en la síntesis de ALD inducida por angiotensina II<sup>114-116</sup>, las interacciones moleculares de CaMKII en esta vía aún están incompletamente dilucidadas, y este mecanismo no parece ser el único potenciador de la expresión de CYP11B2 por parte de la angiotensina II, ya que la exposición a inhibidores de calmodulina y CaMKII no puede inhibirla totalmente<sup>115</sup>.

En este aspecto, la represión del gen CYP17A1, cuya enzima correspondiente exhibe actividad 17 $\alpha$ -hidroxilasa y 17,20-liasa, podría ser clave. A través de la PLC, pueden activarse quinasas reguladas por señal extracelular (ERK), que participarían en el silenciamiento del gen CYP17A1 e inducirían la activación de factores de transcripción como la proteína FOS, que juega un papel prominente en la expresión de CYP11B2<sup>117,118</sup>. De esta manera, la disminución de CYP17A1 desfavorecería la conversión de la pregnenolona y progesterona a sus metabolitos 17 $\alpha$ -hidroxilados, ofreciendo mayor sustrato a la AS, cuya actividad también se encuentra exacerbada, conllevando a mayor síntesis de esta hormona, en lugar de otros posibles derivados esteroideos que también ocurren en menor cuantía en las CZG, como glucocorticoides y andrógenos<sup>119</sup>.

### Efectos de la Paratohormona sobre la Resistencia Vascul Periférica

El verdadero efecto de la PTH sobre la RVP y su impacto en el panorama clínico es aún controversial, actualmente enfocado en determinar si su efecto es mediado directamente sobre los receptores vasculares de PTH y su efecto en el remodelamiento y calcificación vascular<sup>55,120,121</sup> o en realidad se debe a una sensibilización o aumento de la actividad la Angiotensina II detrás de un SRAA hiperfuncionante<sup>99</sup>. A pesar de que las consecuencias fisiopatológicas de la primera acotación ha sido más estudiada en el ámbito clínico<sup>120,121</sup>, el impacto de la PTH sobre la RVP de forma indirecta a través del SRAA son de importancia epidemiológica y terapéutica, al comprobarse el uso de fármacos bloqueadores del SRAA disminuye la concentración de intermediarios de ambos ejes<sup>54,122</sup>.

Este vínculo puede deberse a su efecto en el aparato yuxtglomerular<sup>123</sup>, primer eslabón de la cadena del SRAA. Fisiológicamente, los segundos mensajeros involucrados en la regulación de la secreción de renina por parte de las células yuxtglomerulares (CYG) son el AMPc, cGMP y el Ca<sup>2+</sup> intracelular<sup>124,125</sup>. Las prostanglandinas, quininas y agonistas  $\beta$  adrenérgicos estimulan la secreción de renina por parte de las CYG, predominantemente por las vías del AMPc/PKA dependientes de la adenilato ciclasa<sup>126</sup>. En contraparte, las vías dependientes de Ca<sup>2+</sup> parecen actuar como moduladoras más que estimuladoras directas, encontrándose amplia evidencia que el aumento de los niveles intracelulares de Ca<sup>2+</sup> inhibe la secreción de renina<sup>127-131</sup>. Los efectos de la PTH sobre las CYG son entonces controversiales, y la evidencia actual es disonante: Se ha observado que la elevación aguda de Ca<sup>2+</sup> en el intersticio de la corteza renal inducido por PTH es capaz de reducir los niveles de renina plasmática; y la intervención de la proteína TRPV5 en este proceso sugiere la participación de CaSR en este fenómeno<sup>132</sup>. Por otro lado, Saussine y cols.<sup>123</sup> demostraron que la administración aguda de dosis farmacológicas de PTH puede estimular la secreción de renina in vitro. Adicionalmente, la respuesta fue mayor en proporción directa a la concentración extracelular de Ca<sup>2+</sup>,

por lo cual la inhibición del flujo de este ión a las CYG podría participar en este fenómeno.

Esto coincide con la capacidad de la PTH de inhibir varios tipos de canales de Ca<sup>2+</sup> en células musculares lisas vasculares; y con el origen de las CYG, que son miocitos de la arteriola aferente en la nefrona<sup>127</sup>. En este sentido, la PTH parece poseer un receptor específico en células vasculares lisas, acoplado a la vía de adenilato ciclasa-AMPC, asociado a flujo de Ca<sup>2+</sup>, bloqueando canales voltaje-dependientes de este ión<sup>133</sup>. Más allá de esto, Wang et al<sup>134</sup>, también han proporcionado evidencia de que la PTH es un inhibidor selectivo de los canales de calcio tipo L en las células musculares lisas, apoyando el rol del AMPc o la disminución del flujo de Ca<sup>2+</sup> como factores clave en la secreción de renina PTH-inducida<sup>135</sup>.

### Hiperaldosteronismo primario, hormona pratrioidea e hipertensión arterial

#### La misma historia desde otro punto de vista

El hiperaldosteronismo primario (AP) se define como la secreción excesiva y autónoma de ALD, con bajos niveles de renina y no suprimible por Na<sup>+</sup><sup>136</sup>. Es causa de aproximadamente 10% de todos los casos de HTA, siendo de interés por ser potencialmente curable<sup>137</sup>. Las causas más comunes de esta patología son el adenoma productor de ALD y la hiperplasia suprarrenal bilateral<sup>138</sup>, siendo necesario un screening a todo paciente con HTA en conjunto a hipokalemia; HTA resistente; HTA con incidentaloma adrenal; inicio temprano de HTA (<20 años) o HTA severa (PAS>160mmHg o PAD> 100 mmHg)<sup>139</sup>. A su vez, el AP está asociado a un riesgo mayor de HVI, fibrilación auricular, enfermedad arterial coronaria e insuficiencia cardíaca que aquellos con HTA primaria<sup>140</sup>.

El estudio de la relación entre el eje endocrino comandado por la PTH y el aldosteronismo ha tomado auge en los últimos años, siendo investigado el uso de los niveles de PTH para el diagnóstico diferencial de esta patología<sup>141</sup>. El HPTP posiblemente sea el factor desencadenante que genere HTA e hiperaldosteronismo en estos individuos. Sin embargo, en el otro lado de la moneda, se han observado elevadas concentraciones de PTH, aunado a alteraciones en el metabolismo del Ca<sup>2+</sup> en pacientes con AP e HTA primaria (EH)<sup>142,143</sup>, apuntando a una verdadera relación bidireccional de importancia diagnóstica y terapéutica<sup>144</sup>.

En este sentido, Rossi y cols.<sup>145</sup> se propusieron investigar la relación entre las alteraciones del metabolismo del Ca<sup>2+</sup> y el AP. Los niveles séricos de PTH en los individuos con AP resultaron ser mayores con respecto a los grupos controles. Además, hubo un mayor riesgo de litiasis renal en los individuos con AP, asociada a hipercalcemia e hipocalcemia —el principal estímulo para la secreción de PTH— apoyando la bidireccionalidad de la relación PTH-ALD<sup>146-148</sup>. Más allá de esto, se ha observado que la administración de antagonistas de mineralocorticoides a sujetos con AP es capaz

de corregir los trastornos del  $\text{Ca}^{2+}$ <sup>149</sup>, confirmando el rol del AP como etiología de hiperparatiroidismo secundario.

Si bien los mecanismos detrás de este fenómeno no se conocen del todo, se ha propuesto que la expansión del espacio extravascular causada por el hiperaldosteronismo resultaría en una disminución de la reabsorción de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  en el túbulo proximal, con mayor paso de éstos al túbulo distal, donde la ALD favorecería la reabsorción de  $\text{Na}^+$ , sin influencia sobre el  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ , culminando en mayor excreción de éstos<sup>150,151</sup>. Por otro lado, la ALD podría estimular directamente la secreción de PTH en las células principales de las glándulas paratiroides, debido a la presencia del receptor de mineralocorticoides (RM) en este tejido<sup>152</sup>. Esta relación parece ser de vital importancia en pacientes con insuficiencia cardíaca, un estado patológico hiperadrenérgico con alteraciones hidroelectrolíticas rodeadas de una hiperactividad del SRAA<sup>153</sup> que conlleva a: un aldosteronismo con pérdida renal y fecal de iones como  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^+$ , que ocasionan hiperparatiroidismo secundario, que culmina el bucle de esta interacción aumentando la secreción de ALD reforzando el ciclo vicioso, y actuando en conjunto en la remodelación vascular y ventricular.

#### **Inflamación crónica de bajo grado y estrés oxidativo: punto de encuentro de dos trastornos**

El nexo entre las alteraciones hormonales y el panorama clínico cardiovascular en el HPTP es complejo, pero parece estar relacionado a la presencia de inflamación crónica de bajo grado asociada a disfunción endotelial. En última instancia, tanto la PTH como la ALD pueden alterar el equilibrio redox en diversos tejidos incluyendo células inmunes, endotelio, y miocardiocitos con efectos perjudiciales en el remodelamiento ventricular y vascular.

En los pacientes con HPTP, se han encontrado marcadores séricos de inflamación como proteína C reactiva (PCR) y factor de necrosis tumoral alfa ( $\text{TNF-}\alpha$ ) elevados<sup>154</sup>, correlacionándose positivamente con las cifras sistólicas y diastólicas de presión arterial<sup>155,156</sup>. Por ende, la presencia inflamación crónica de bajo grado en el contexto del HPTP puede cumplir un rol importante en el riesgo cardiovascular de estos pacientes, debido a que la inflamación es un componente fundamental en la patogénesis de la hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus y aterosclerosis<sup>157</sup>. La presencia de receptores de PTH en el tejido adiposo abre la posibilidad de un efecto directo de esta hormona sobre la fisiología de estas células conllevando a su disfunción e iniciando este proceso inflamatorio<sup>158</sup>. En efecto, Christensen y col.<sup>159</sup> evaluaron la expresión de genes en el tejido adiposo de 16 pacientes con HPTP comparados con 16 controles. No encontraron diferencias significativas en el IMC, hormonas tiroideas, colesterol total, LDL-C y HDL-C entre los grupos estudiados, pero observaron una mayor expresión de genes en tejido adiposo relacionados con la inmunidad (proteínas del complemento y receptores de la familia de inmunoglobulinas) y transduc-

ción de señales en la interacción macrófago-matriz extracelular (integrinas, CD18, MARCO), en contraparte una down-regulation de proteínas relacionadas con el metabolismo de lípidos y carbohidratos en pacientes con HPTP, resultados confirmados a través de qPCR<sup>159</sup>.

La disfuncionalidad del tejido adiposo condiciona un switch en la fisiología de estas células, disminuyendo la secreción de adiponectina y aumentando la secreción de citoquinas proinflamatorias que conlleva a primera instancia a insulinoresistencia<sup>160</sup>. En el ámbito vascular, la presencia de esta sobre-expresión de citoquinas proinflamatorias puede ocasionar una disminución de la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) reduciendo la biodisponibilidad del óxido nítrico y conllevando a disfunción endotelial<sup>161-163</sup>. La disfunción endotelial constituye el componente fisiopatológico convergente de estos escenarios, y cumple un rol determinante en el riesgo cardiovascular debido a su papel deletéreo respecto a la regulación del tono vascular, la coagulación, y el inicio y progresión del proceso aterosclerótico<sup>164</sup>; siendo reportada en pacientes con HPTP<sup>165-169</sup>.

#### Rol de la PTH y ALD en el equilibrio redox

Todos estos eventos son acompañados por el efecto directo de la PTH y ALD sobre el equilibrio redox de las células del sistema inmune y los miocardiocitos, siendo responsable de la excesiva acumulación de  $\text{Ca}^{+2}$  citosólico en estas células, mediando efectos que conducen a estados de estrés oxidativo y fenotipos proinflamatorios potencialmente nocivos para la salud cardiovascular<sup>170,171</sup>. Estas anomalías del metabolismo del  $\text{Ca}^{2+}$  en el ALDP podrían ser el factor desencadenante de alteraciones cardíacas detrás del concepto de "la paradoja del calcio", la cual describe que a pesar del aumento en la excreción de este ión por vía renal y fecal, diversas células son expuestas a una sobrecarga intracelular de calcio<sup>172,173</sup>.

Esta hormona calcitrópica, induce un aumento en las concentraciones intracelulares de  $\text{Ca}^{2+}$  en los cardiomiocitos y células musculares lisas, a través de la apertura de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo-L, movilización de las reservas de  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo sarcoplásmico y disminuyendo la extrusión de este ión<sup>174-176</sup>. Este fenómeno irrumpe con el estado redox, aumentando el estrés oxidativo del miocardiocito, debido a la mayor producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que superan las defensas antioxidantes<sup>177</sup>. Finalmente la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  y el estrés oxidativo conlleva a la apertura del poro de permeabilidad transicional mitocondrial (mPTP), permitiendo la entrada de solutos al interior de esta, con la subsecuente hinchazón osmótica, y degeneración estructural y funcional de estos organelos que desencadena la vía final a la necrosis celular<sup>178</sup>. Esto ocasiona derrame del contenido celular que induce la activación del sistema inmune con la perpetuación de la cascada inflamatoria<sup>179</sup>.

El incremento de este catión no se encuentra limitado solo a las células contráctiles, este incluso aumenta linfocitos y monocitos, causando el estado inmunoestimulador. El efecto de la ALD parece estar mediado por la activación de la subunidad gp9phox de la NADPH oxidasa<sup>180</sup>, aumentando la producción de 3-nitrotirosina, superóxido (O<sub>2</sub>-), peroxinitrito (ONOO-), y peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), generando un aumento en la activación del factor nuclear (NF)-κB -que es sensible al estrés oxidativo- y la transcripción de moléculas de adhesión intercelular (ICAM)-1, proteína quimioatrayente de monocitos (MCP)-1 y TNF-α conllevando a un fenotipo vascular proinflamatorio<sup>151,171</sup>. Los linfocitos CD4+ y monocitos/macrófagos ED1+ participan en el proceso de remodelamiento vascular y ventricular a través de la invasión intramural de los órganos sistémicos, induciendo la expresión de fibrillas de colágeno tipo I y III por parte de los fibroblastos. En paralelo al aumento de la producción de radicales libres, el hiperaldosteronismo condiciona una hiperzincuria con la caída de las concentraciones séricas de Zn<sup>2+</sup>, afectando la actividad de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa<sup>181</sup>, lo que contribuye con la alteración del estado redox.

El estrés oxidativo ocasionado en esta interacción, juega un importante rol en las etapas de la aterosclerosis, desde la disfunción endotelial hasta la ruptura de la placa ines-

table<sup>182,183</sup>. Estos mecanismos pueden potencialmente ser la vía final de todo el desbalance hormonal e iónico detrás del HPTP-ALD que genere el incremento de la morbi-mortalidad de los individuos afectados por estas patologías.

### Concentración sérica de hormona paratiroidea, hipertensión arterial y riesgo cardiovascular

#### Del escenario hipotético al escenario clínico

A pesar de la gran variedad de mecanismos fisiopatológicos que podrían vincular al HPTP con la HTA, su verdadera relevancia en el ámbito clínico y su relación con la mortalidad cardiovascular sigue siendo controversial. La HTA parece ser una manifestación clínica frecuente en el HPTP, como lo reportó Nainby-Luxmore y col<sup>184</sup> en un estudio caso-control donde observaron que la HTA estaba presente en 73 % de los individuos con HPTP, en comparación con una prevalencia de 43 % en el grupo control, conformado por sujetos emparejados por edad, sexo, raza y estancia intrahospitalaria ( $p < 0,001$ ). Asimismo, en un análisis multivariante realizado por Taylor et al.<sup>185</sup> en 481 hombres sin antecedentes de HTA seguidos durante 10 años, se halló una asociación independiente entre valores elevados de PTH y la presencia de HTA (HR: 1.83, IC 95%: 1.10-3.03,  $p < 0.01$ ). La prevalencia de este trastorno se reporta entre un 17.5-81 % en este trastorno (**Tabla 1**).

**Tabla 1. Evidencia epidemiológica de la asociación entre Hiperparatiroidismo Primario e Hipertensión Arterial y el efecto terapéutico de la Paratiroidectomía.**

AUTOR (REF)	METODOLOGÍA	RESULTADOS
Taylor EN y col (185).	481 hombres sin antecedentes de hipertensión a los cuales se les realizó un seguimiento.	A los 10 años de seguimiento, 142 individuos desarrollaron hipertensión. En modelos multivariantes, el cuartil más alto de niveles de PTH se asoció independientemente a un mayor riesgo de desarrollar hipertensión (RR: 1.83, IC:1.10-3.03 <0.01).
van Ballegooijen AJ y col. (186).	3002 pacientes sin diagnóstico de HPTP y antecedentes de ECv	Los niveles de de PTH > 65pg/ml estuvieron asociados a un mayor riesgo de HTA (HR: 1.27, 95% CI: 1.01 to 1.59) luego de ajustar por posibles variables confusoras, además de ser mayor el riesgo en personas obesas
Yagi S y col. (187).	114 japoneses que consultaron por hipercalcemia y/o hipertensión.	La prevalencia de HTA fue mayor en individuos con PTH >50 pg/ml tanto en el grupo con hipercalcemia como normocalcemia. Además, los niveles de PTH fueron un predictor positivos para HTA ( $p < 0,01$ ).
Lafferty FW (188).	100 casos consecutivos de HPTP entre 1974-1978.	La hipertensión fue dos veces más común en estos individuos que en la población general, sin embargo la PTx falló en revertir esta situación en un 92%.
Nainby-Luxmoore JC, y col. (184).	124 pacientes con HPTP emparejados con un grupo control.	La prevalencia de HTA en estos individuos era mayor al grupo control (73% vs 43% $p < 0.001$ ). La diferencia de estas cifras desaparecía luego de la cirugía.
Heyliger A y col. (189).	147 pacientes hipertensos con HPTP que se les indicio la PTx.	Se observó una disminución significativa de la PAS (<0.001), PAD (<0.001), concentraciones de PTH y calcio (<0.001) en estos individuos.
Broulik PD y col. (190).	1020 individuos con HPTP emparejados con un grupo control.	El 69.8 % de los individuos con HPTP presentaba HTA en comparación a un 47.8 % en el grupo control. A los 6 meses de la cirugía, se observó una disminución significativa de la PAS y PAD en individuos en los individuos hipertensos (<0.01).
Gennari C y col. (191).	34 casos de HPTP debidos a adenoma paratiroideo.	10 pacientes (29.4 %) eran hipertensos. Luego de realizar PTx, los valores de aldosterona, PRA y la presión arterial volvieron a la normalidad en 8 de los 10 hipertensos.
Kovacs L y col. (192).	16 pacientes normotensos con HPTP.	A pesar de no disminuir significativamente los valores de presión arterial, la cirugía disminuyó significativamente las concentraciones de la aldosterona y PRA.

ERC: Enfermedad Renal Crónica; ECv: enfermedad cardiovascular; HPTP: hiperparatiroidismo primario; HTA: hipertensión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PRA: actividad plasmática de la renina; PTx: paratiroidectomía; RAAS: renina-angiotensina-aldosterona system.

La reversión de la HTA a través de la Paratiroidectomía (PTx) ha sido un fenómeno estudiado por su potencial beneficio a largo plazo en los eventos cardiovasculares, observándose en múltiples estudios que esta intervención quirúrgica disminuía significativamente los valores de PAS, PAD, la actividad de la renina plasmática (PRA) y la ALD<sup>80,184,189,192</sup>. Sin embargo otros estudios no han observado este mismo comportamiento<sup>79,188</sup>. La razón de estas disparidades son difíciles de determinar, ya que podría deberse a diversas limitaciones de estos estudios, principalmente que la mayoría de los pacientes que no se han beneficiado podrían presentar otros factores relacionados con la HTA que no fueron controlados (deficiencia de vitamina D, hipercalcemia, hiperfosfatemia o enfermedad renal)<sup>80</sup>. Feldstein y col<sup>79</sup>, apoyan que si bien existe una asociación entre el los niveles de PTH y la HTA, no necesariamente sea indicio de una relación causal directa, sino dependiente de la actividad otros factores, como el envejecimiento, el patrón no-dipper de la presión arterial y su efecto en el declive de la función renal. La hipercalcemia es otro factor que afecta el funcionalismo renal, sin embargo se ha documentado que los pacientes con HPTP normocalcémicos tienen un mayor riesgo de HTA que la población general<sup>193</sup>, lo que describe la compleja relación de estas patologías.

La aldosterona es uno de los principales factores relacionados en la interacción HPTP-HTA, observándose que los pacientes con HPTP presentan mayores concentraciones de ALD y actividad plasmática de la renina (APR), las cuales disminuyen luego de la PTx<sup>190,192</sup>. Incluso en pacientes sin HPTP, las concentraciones elevadas de ALD se asocian a concentraciones elevadas de PTH ( $\beta=0.19$  pg/ml por 1 ng/dl de ALD,  $p<.0001$ )<sup>122</sup>. En el ensayo clínico "Eplerenone in Primary Hyperparathyroidism"<sup>194</sup>, se evaluaron 136 pacientes con HPTP a quien se les realizó un MAPA de 24 horas, encontrando en sus análisis multivariantes que el ratio ALD-renina (ARR) se asoció directa y significativamente con las cifras de PA nocturna (PAS:  $\beta=0.289$ ,  $p<0.01$ ; PAD:  $\beta=0.399$ ,  $p<0.01$ ). Si bien la PTH no se asoció significativamente a ninguna de estas variables, la asociación entre la ALD y la PA solo fue significativa en pacientes con concentraciones de PTH  $>99$  pg/ml. Además, el tratamiento con antagonistas del RM como la eplerenona disminuyó significativamente los valores de presión arterial en pacientes con HPTP pero no modificó las concentraciones séricas de PTH<sup>195</sup>, siendo entonces esta la expresión clínico-epidemiológica del escenario previamente discutido: La PTH estimula la síntesis de ALD por las CZG, y es este hiperaldosteronismo secundario el principal causante de la HTA en el ámbito del HPTP.

Más allá de esto, la HTA no es el único factor de riesgo cardiovascular asociado a HPTP, habiéndose descrito también la presencia de alteraciones como extrasístoles ventriculares<sup>196</sup>, disfunción ventricular<sup>196</sup> rigidez carotídea<sup>197</sup> y remodelamiento ventricular<sup>81,198</sup>, además de un menor flujo de reserva coronario<sup>197</sup> que expresan la diversas anomalías

estructurales del sistema cardiovascular de los pacientes con HPTP, condiciones que parecen mejorar con la paratiroidectomía (PTx)<sup>81,120,189,196-199</sup>. Si bien la HTA parece ser clave en el desarrollo de ECV en individuos con HPTP<sup>155</sup>—evidenciado en calcificación valvular cardíaca e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) aceleradas<sup>200</sup>—, estos efectos sólo parecen traducirse en eventos cardiovasculares netos en sujetos con ECV preexistente, o con otros factores de riesgo cardiovasculares, particularmente rigidez carotídea incrementada<sup>201</sup>. Esto nos deja otra primicia: El riesgo cardiovascular en pacientes con HPTP no depende solo de la interacción PTH-CZG, sino también del efecto directo de esta hormona en la remodelación vascular y cardíaca.

Esta constelación de factores podría ser el componente principal subyacente al aumento de la mortalidad cardiovascular en esta población, aunado a la mayor prevalencia de factores de riesgos clásicos como obesidad abdominal, DM2, microalbuminuria e HTA relacionados epidemiológicamente con los cuartiles más elevados de PTH (2012). Si bien, la relación entre estos factores parece ser compleja, la mayoría de los estudios concuerda, en que los niveles de PTH pueden predecir de manera independiente la mortalidad cardiovascular (**Tabla 2**). De manera emblemática, en el estudio Tromsø<sup>210</sup> se evaluó de manera transversal a 3206 individuos, observando que el cuartil más alto de PTH sérica ( $>3.50$  pmol/L en hombres y  $>3.30$  pmol/L en mujeres) predijo de forma significativa la presencia de enfermedad coronaria en ambos sexos (OR: 1.70; 95% IC: 1.08-2.70 para el sexo masculino, y OR: 1.73; 95% IC: 1.04-2.88 para el sexo femenino,  $p<0.05$ ). Si bien la mayoría de los individuos evaluados en los diferentes estudios prospectivos son mayores a 65 años, el ajuste según la edad no parece modificar esta asociación<sup>72</sup>. Asimismo, este vínculo también parece existir de manera independiente a la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales (REF), variables que conciernen al metabolismo mineral (REF), y a la función renal (REF). Además parece estar relacionado con la interacción PTH-ALD, ya que al controlar por esta variable, el riesgo de mortalidad cardiovascular era significativo solo en pacientes con concentraciones de ALD elevadas (HR: 1.18, 95% IC: 1.02-1.37;  $p=0.031$ , respectivamente)<sup>207</sup>.

Tabla 2. Mortalidad y Riesgo cardiovascular en pacientes con elevadas concentraciones de PTH.

AUTOR (REF )	DISEÑO DEL ESTUDIO	MUESTRA	RESULTADOS MÁS RELEVANTES
Bjorkman M y col. (203)	Epidemiológico de cohorte prospectivo.	218 pacientes mayores de 65 años, sin enfermedades (a excepción de osteoporosis) o medicación que alterara el metabolismo mineral a quienes se les administró 6 meses de colestiramina (Grupo I: Placebo vs Grupo II: 400 UI/día vs Grupo III: 1200 UI día), y luego se realizó un seguimiento con mediana de 25.3 meses (24.4-26.5 meses).	La Mortalidad no se asoció a los niveles basales de 25-OH-D, ni a los niveles de 25 OH-D luego de los 6 meses de intervención La concentración de PTH > 72 ng/l se asoció a un mayor riesgo de mortalidad (RR: 1.58, 95% CI: 1.08-2.32; p = 0.020) y peor pronóstico global, resultando en un acortamiento de vida de 9.1 meses (p=0.019) en la mediana de vida durante el seguimiento realizado, y permaneció significativa luego de ajustar por la suplementación de colestiramina, creatinina, calcio iónico y albúmina sérica.
Cawthon PM y col. (204).	Epidemiológico de cohorte prospectivo	1490 hombres pertenecientes al "Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study" mayores a 65 años, con una media de seguimiento 7.3 años ± 1.9 años.	Altas concentraciones de PTH (transformadas logaritmicamente) estuvo asociado con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas (HR ajustado por incremento de DE: 1.15; 95% CI, 1.03, 1.29) y mortalidad cardiovascular (HR ajustado por incremento de DE: 1.21; 95% CI, 1.00, 1.45).
Grandi NC y col. (205).	Epidemiológico de cohorte prospectivo	1133 pacientes alemanes entre 40-70 años con diagnóstico establecido de enfermedad arterial coronaria en centros de rehabilitación, a quien se les realizó un seguimiento con una media de 8,1 (6,1-8,2) años	Al utilizar las concentraciones de PTH como variables continuas, se observó como predictor de mortalidad cardiovascular (HR per 1 SD increase: 1,25; 95% CI: 1.11-1.42), permaneciendo significativa cuando se ajustó por diversas variables incluso relacionadas con el metabolismo mineral HR per 1 SD increase: 1.21; 95% CI: 1.05-1.40) y el perfil inflamatorio (PCR) (HR per 1 SD increase: 1,20, 95%CI:1,02-1,42).
van Ballegooijen AJ y col. (206)	Epidemiológico de cohorte prospectivo	633 pertenecientes al "Hoorn Study" incluidos entre 2000-2001 (media de edad: 70.1 ± 6.6 años, 51 % femenino), se les realizó un seguimiento con una mediana de 7.8 años (RI: 3.8-8.6).	En los modelos multivariantes, el cuartil más alto de PTH se asoció a un mayor riesgo de muerte por todas las causas (HR:1.98, IC: 1.08-3.64), y se mantuvo significativo luego de ajustar por factores de riesgos clásicos, Tasa de filtración glomerular y microalbuminuria. Con respecto a la mortalidad cardiovascular, el riesgo se mantuvo en el modelo básico (HR: 3,15, IC: 1.03-9,70, p= 0,030), pero perdió la significancia cuando se ajustó por la TFG y microalbuminuria.
Tomaschitz A y col. (207)	Epidemiológico de cohorte prospectivo	3074 pacientes (edad: 62.5 ± 10.6) con EAC establecida a través de angiografía, con una mediana de seguimiento de 9.9 (8,7-10,7) años.	En un análisis transversal, la CPA ( $\beta=0.12$ , $p<0.001$ ) y el ARR ( $\beta=0.21$ , $p<0.001$ ) fueron predictores independiente de las concentraciones de PTH. En los modelos de regresión Cox, la interacción entre CPA y PTH fue significativa ( $p=0,028$ ) en todos los modelos. La PTH estuvo asociada independientemente a la mortalidad cardiovascular y esta asociación permaneció significativa en todos los modelos exclusivamente en pacientes con PAC elevada (HR per log SD of PTH: 1.18; 95% CI 1.02-1.37; $p=0.03$ ).

ARR: aldosterone to renin ratio; EAC: enfermedad arterial coronaria; FRC: flujo de reserva coronario; HPTP: hiperparatiroidismo primario; HTA: hipertensión arterial; : CPA: Concentración plasmática de aldosterona; PTx: paratiroidectomía; TFG: tasa de filtración glomerular

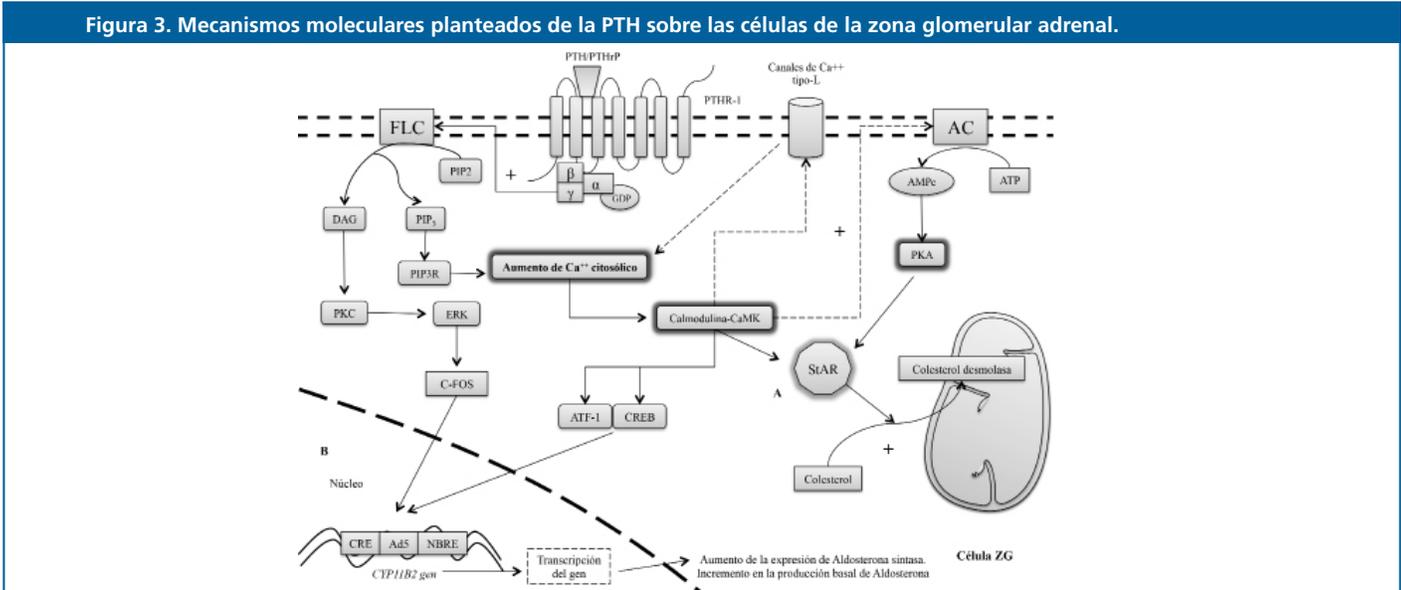
† Se definió metabolismo mineral normal como: Valores de PTH <6.8 pmol/L y calcio sérico entre 2.2-2.6 mmol/L, tasa de filtración glomerular >50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y sin deficiencia de vitamina D (25-OH vitamina D sérica >37.5 nmol/L)

Sin embargo, en otros trabajos no parece haber una asociación significativa entre la PTH y la mortalidad cardiovascular<sup>206,211-214</sup>. En particular, la asociación entre la PTH con la mortalidad cardiovascular en el contexto de la enfermedad renal crónica ha sido estudiado en los últimos años, con resultados no concluyentes<sup>215,216</sup>. Por otro lado, los niveles de PTH podrían ser predictores de riesgo para insuficiencia cardíaca<sup>217,218</sup>, y otras variables de importancia como número de hospitalizaciones, infecciones, falla renal y fracturas espontáneas<sup>218,219</sup>.

La heterogeneidad metodológica de los reportes actuales dificulta el establecimiento de conclusiones inequívocas, con abundantes discrepancias en las características de las poblaciones estudiadas, los métodos de cuantificación de PTH, las definiciones de los end-points de los resultados

cardiovasculares, y el ajuste para diversos factores confusores<sup>208,209</sup>. A pesar de estas diferencias, en un meta-análisis de van Ballegooijen y cols. basado en la data de 10 estudios prospectivos evaluando la frecuencia de eventos cardiovasculares en pacientes ubicados en los cuartiles más elevado de concentración de PTH identificó un mayor riesgo por muerte cardiovascular en estos sujetos (HR total: 1.45, 95 % IC: 1.24-1.71)<sup>208</sup>. Por otro lado, en el meta-análisis realizado por Yang y cols., se observó una asociación significativa entre la concentración de PTH y la mortalidad cardiovascular en el sexo masculino (RR 1.68; 95% IC: 1.05-2.67)<sup>209</sup>. El riesgo cardiovascular en estos pacientes parece ser consistente, describiéndose incluso la PTH como responsable de hasta un 20 % del riesgo atribuible a la población para mortalidad cardiovascular en pacientes mayores de 70 años<sup>71</sup>.

Figura 3. Mecanismos moleculares planteados de la PTH sobre las células de la zona glomerular adrenal.



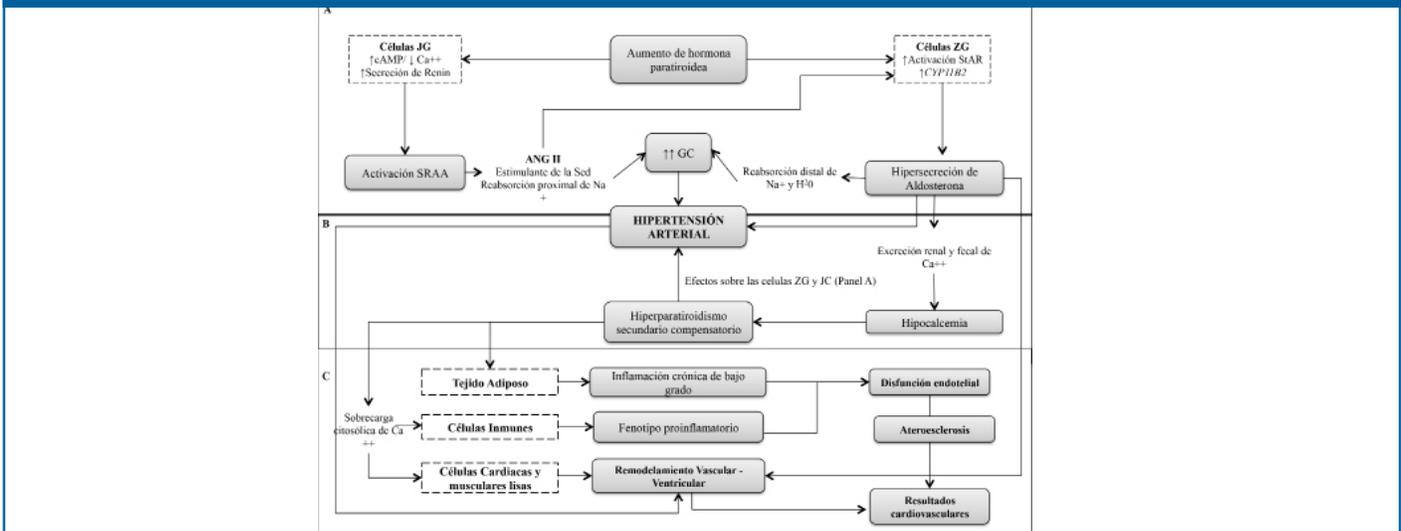
La PTH se uniría a su receptor en las células ZG para desencadenar una señalización intracelular que culminaría en la secreción de Aldosterona. La activación de la proteína Gq acoplada al PTHR-1 estimularía la actividad de la fosfolipasa C, enzima efectora encargada de la síntesis de IP3 y DAG. El IP3 a través de sus receptores ubicados en la membrana plasmática y en el retículo endoplásmico liso aumentarían las concentraciones intracelulares de Ca<sup>++</sup>. La Calmodulina es una proteína que posee 4 sitios de unión al Ca<sup>++</sup> y es activada cuando los niveles de este ión se incrementan en la célula. A su vez esta proteína activa la CaMK que puede mantener el influjo de este ión estimulando los canales de Ca<sup>++</sup> tipo L.

A. Efectos esteroidogénicos agudos: La CaMK potencia la actividad de la AC, incrementando los niveles intracelulares de cAMP, que conlleva a la activación de la PKA. Tanto la CaMK como la PKA se encargan de fosforilar y activar a la proteína StAR. Esta última intensifica el tráfico del colesterol a la mitocondria donde estará en contacto con la maquinaria enzimática esteroidogénica.

B. Efectos esteroidogénicos crónicos: La estimulación de la Aldosterona sintasa (CYP11B2) por parte de la PTH esta mediada por la CaMK y la PKC. Estas activan ciertos factores de transcripción (C-FOS, ATF-1 y CREB) que interactúan con la región promotora del gen aumentando la transcripción de la enzima.

PTH(rP): hormona paratiroidea (péptido relacionado) PTH-R1: receptor de hormona paratiroidea 1 PLC: fosfolipasa C AC: Adenilato ciclasa IP3 Inositol trifosfato DAG:diacilglicerol GDP: guanosin difosfato GTP: guanosin trifosfato PKA:proteína quinasa A PKC: proteína quinasa C StAR: Steroidogenic acute regulatory protein CREB: cAMP response element binding protein CRE: cAMP response element. ATF-1: Activating Transcription Factor 1

Figura 4 .Interacción bidireccional sugerida entre la PTH y aldosterona detrás del riesgo cardiovascular elevado en estos pacientes.



A. En el hiperparatiroidismo primario, el exceso de PTH estimula las células de la ZG ocasionando una hipersecreción de aldosterona. La aldosterona estimula la reabsorción de agua y Na<sup>+</sup> por lo que aumentaría el líquido intravascular y por ende el gasto cardíaco. A su vez la PTH impulsaría la actividad del SRAA. Concentraciones elevadas de ANG II inducidas por la excitación de este eje, aumentarían la Resistencia vascular periférica. Estos efectos traen como consecuencia la elevación de la presión arterial.

B. En el Aldosteronismo primario (u otro estado de exceso de aldosterona), la pérdida de iones como el Ca<sup>++</sup> y el Mg<sup>++</sup> por vía renal o fecal estimularían la secreción de PTH por las glándulas paratiroideas que conllevaría a un ciclo vicioso al estimular la síntesis de aldosterona por parte de las ZG.

C. El ambiente ocasionado por la hipersecreción conjunta de estas hormonas podría ser el responsable de las complicaciones cardiovasculares de estos pacientes. En primera instancia, la PTH podría actuar sobre el tejido adiposo llevándolo a su disfunción, generando un estado de inflamación crónica de bajo grado y disfunción endotelial que es responsable de la mayor prevalencia de alteraciones metabólicas y aterosclerosis en estos individuos. Además, la PTH actúa sobre las células inmunes, aumentando el estrés oxidativo y la activación del FN-κB, generando un estado pro-inflamatorio de estas células que pueden invadir la vasculatura, perpetuando el estado de inflamación. Este mismo efecto intracelular es ocasionado en las células musculares lisas y miocardiocitos, donde el estrés oxidativo es causante de la necrosis y fibrosis celular que ocasiona el del remodelamiento vascular y ventricular. Todas estas alteraciones vasculares, cardíacas, metabólicas e inmunológicas podrían ser el nexo entre las alteraciones hormonales e iónicas observadas en la dualidad HPTP-ALD y sus resultados en la mortalidad cardiovascular.

ANG II: angiotensina I; GC: gasto cardíaco; JG: youxtglomerular; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona; StAR: proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda; ZG: zona glomerular.

**E**l impacto clínico aparentemente limitado de la HTA sobre la salud global de los individuos con HPTP se refleja en el manejo terapéutico recomendado para esta patología: A pesar de que la paratiroidectomía ha demostrado ofrecer regresión satisfactoria del cuadro clínico –incluyendo la HTA y HVI<sup>200</sup>– la HTA aún no es considerada un criterio para la indicación de este tratamiento<sup>11,220</sup>; que incluso está contraindicado en ciertos escenarios: Pacientes con MEN, patología tiroidea concomitante, entre otros<sup>221</sup>. Ante estas situaciones, el manejo farmacológico toma un papel preponderante, donde los bisfosfonatos, estrógenos y cinacalcet han mostrado grados variables de eficacia en el mejoramiento de la densidad ósea, calcio sérico y PTH sérica<sup>222</sup>. Adicionalmente, se requiere tratamiento específico para la HTA; aunque no existe consenso establecido respecto al mejor agente para este propósito, la interrupción de la cascada renina-angiotensina-ALD parece ser la aproximación más lógica, en virtud de la influencia de la PTH en el mismo. La eplerenona, antagonista del RM, parece ser la más prometedora en este aspecto<sup>195</sup>.

No obstante, la HTA no es el único mecanismo por el que subyace el aparente elevado riesgo cardiovascular en estos pacientes. La mayor prevalencia de diversos factores de riesgo como síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, disfunción endotelial, calcificación vascular y remodelamiento ventricular relacionados con las concentraciones de PTH-ALD<sup>223</sup>, justifican estudios clínicos que evalúen nuevas terapias posibles de disminuir los resultados cardiovasculares en estos pacientes<sup>224</sup>. Aún es amplia la incertidumbre que rodea la relación entre el HPTP y la HTA, por lo cual es esencial mayor investigación en el área, especialmente en relación al verdadero impacto de los mecanismos fisiopatológicos teóricos planteados a la salud de los individuos, a fin de dilucidar la mejor conducta clínica en estos pacientes.

## References

1. WHO. The top ten causes of death. Fact sheet No 310 / May 2014 Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
2. Who. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf)
3. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, et al A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2224-60.
4. Velasco A, Vongpatanasin W. The evaluation and treatment of endocrine forms of hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(9):528.
5. Richert L, Trombetti A, Herrmann FR, Triponez F, Meier C, Robert JH, Rizzoli R. Age and gender distribution of primary hyperparathyroidism and incidence of surgical treatment in a European country with a particularly high life expectancy. *Swiss Med Wkly*. 2009;139(27-28):400-4.
6. Cordellat IM. Hiperparatiroidismo: ¿primario o secundario?. *Reumatol Clin*. 2012;8(5):287-291.
7. Lafferty FW. Differential diagnosis of hypercalcemia. *J Bone Miner Res*. 1991;6 Suppl 2:S51-9; discussion S61.
8. Makras P, Papapoulos SE. Medical treatment of hypercalcaemia. *Hormones (Athens)*. 2009;8(2):83-95.
9. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, Melton LJ 3rd. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res*. 2006;21(1):171-7.
10. Melton LJ 3rd. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res*. 2002;17 Suppl 2:N12-7.
11. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(10):3561-9.
12. Orlov SN, Aksentsev SL, Kotelevtsev SV. Extracellular calcium is required for the maintenance of plasma membrane integrity in nucleated cells. *Cell Calcium*. 2005 Jul;38(1):53-7.
13. Ozkul Y. Influence of calcium channel blocker drugs in neuromuscular transmission. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(9):2005-8.
14. Butenas S, Mann KG. Blood coagulation. *Biochemistry (Mosc)*. 2002;67(1):3-12
15. Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003 Jul;4(7):517-29.
16. Wang L, Nancollas GH, Henneman ZJ. Nanosized particles in bone and dissolution insensitivity of bone mineral. *Biointerphases* 1: 106–111, 2006.
17. Baker SB, Worthley LI. The essentials of calcium, magnesium and phosphate metabolism: part I. *Physiology. Crit Care Resusc*. 2002;4(4):301-6.
18. Peacock M. Calcium Metabolism in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jan;5 Suppl 1:S23-30.
19. Goswami R, Mohapatra T, Gupta N, Rani R, Tomar N, Dikshit A, Sharma RK. P arathyroid hormone gene polymorphism and sporadic idiopathic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):4840-5.
20. Jüppner H, Gardella TJ, Brown EM, et al: Parathyroid hormone, and parathyroid hormone-related peptide in the regulation of calcium homeostasis and bone development (chapt 70), in *Endocrinology* (2001, vol 2, 4th ed) edited by DeGroot LJ, Jameson JL, Philadelphia, W.B. Saunders Co., pp 969–998.
21. Goodman WG, Jüppner H, Salusky IB, Sherrard DJ. Parathyroid hormone (PTH), PTH-derived peptides, and new PTH assays in renal osteodystrophy. *Kidney Int*. 2003 Jan;63(1):1-11.
22. Tanaka M, Komaba H, Itoh K, et al. The whole-PTH/intact-PTH ratio is a useful predictor of severity of secondary hyperparathyroidism. *NDT Plus*. 2008;1(Suppl 3):iii59-iii62.
23. Zhang Z, Sun S, Quinn SJ, Brown EM, Bai M. The extracellular calcium-sensing receptor dimerizes through multiple types of intermolecular interactions. *J Biol Chem*. 2001 Feb 16;276(7):5316-22.
24. Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Feb;22(2):216-24.
25. QUITTERER U, Hoffmann M, Freichel M, Lohse MJ. Paradoxical block of parathormone secretion is mediated by increased activity of G alpha subunits. *J Biol Chem*. 2001 Mar 2;276(9):6763-9.
26. Vilaradaga JP, Romero G, Friedman PA, Gardella TJ. Molecular basis of parathyroid hormone receptor signaling and trafficking: a family B GPCR paradigm. *Cell Mol Life Sci*. 2011 Jan;68(1):1-13.
27. Greenfield EM, Gornik SA, Horowitz MC, Donahue HJ, Shaw SM. Regulation of cytokine expression in osteoblasts by parathyroid hormone: rapid stimulation of interleukin-6 and leukemia inhibitory factor mRNA. *J Bone Miner Res*. 1993;8(10):1163-71.
28. Efrati E, Arsentiev-Rozenfeld J, Zelkovic I. The human paracellin-1 gene (hPCLN-1): renal epithelial cell-specific expression and regulation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F272-F283.
29. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schragger S. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med*. 2009 (6):698-706.
30. Jones G, Byford V, West S, et al. Hepatic activation and inactivation of clinically-relevant vitamin D analogs and prodrugs. *Anticancer Res*2006;26:2.
31. Hemmingsen C. Regulation of renal calbindin-D28K. *Pharmacol Toxicol*. 2000;87 Suppl 3:5-30.
32. Bikle DD. Vitamin D and bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10(2):151-9.
33. Davey RA, Findlay DM. Calcitonin: Physiology or Fantasy?. *J Bone Miner Res*. 2013 May;28(5):973-9.
34. Shinki T, Ueno Y, DeLuca HF, Suda T. Calcitonin is a major regulator for the expression of renal 25 hydroxyvitamin D3 1alpha hydroxylase gene in normocalcemic rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jul;96(14):8253-8
35. Kawashima H, Torikai S, Kurokawa K. Calcitonin selectively stimulates 25 hydroxyvitamin D3 1 alpha hydroxylase in proximal straight tubule of rat kidney. *Nature*. 1981;291(5813):327-9.
36. Zhang Z, Neff L, Bothwell AL, Baron R, Horne WC. Calcitonin induces dephosphorylation of Pyk2 and phosphorylation of focal adhesion kinase in osteoclasts. *Bone*. 2002;31(3):359-65.
37. Moonga BS, Moss DW, Patchell A, Zaidi M. Intracellular regulation of enzyme secretion from rat osteoclasts and evidence for a functional role in bone resorption. *J Physiol*. 1990;429:29-45.
38. Mancini L, Moradi Bidhendi N, Brandi ML, Perretti M, MacIntyre I. Modulation of the effects of osteoprotegerin (OPG) ligand in a human leukemic cell line by OPG and calcitonin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;279(2):391-7.
39. Urruticoechea-Arana A, Martín-Martínez MA, Castañeda S, Piedra CA, González-Juanatey C, Llorca J, Díaz-González F, González-Gay MA; CARMA Project Collaborative Group. Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases: results of the cardiovascular in rheumatology [CARMA] study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:211.
40. Bilir B, Tulubas F, Bilir BE, Atilé NS, Kara SP, Yildirim T, Gumustas SA, Topcu B, Kaymaz O, Aydın M. The association of vitamin D with inflammatory cytokines in diabetic peripheral neuropathy. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(7):2159-63.
41. Joergensen C, Gall MA, Schmedes A, Tarnow L, Parving HH, Rossing P. Vitamin D levels and

- mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2238-43.
42. Lang CL, Wang MH, Chiang CK, Lu KC. Vitamin D and the Immune System from the Nephrologist's Viewpoint. *ISRN Endocrinology*. 2014;2014105456.
  43. Aggarwal R, Akhtar T, Jain SK. Coronary artery disease and its association with Vitamin D deficiency. *J Midlife Health*. 2016;7(2):56-60.
  44. Syal SK, Kapoor A, Bhatia E, Sinha A, Kumar S, Tewari S, Garg N, Goel PK. Vitamin D deficiency, coronary artery disease, and endothelial dysfunction: observations from a coronary angiographic study in Indian patients. *J Invasive Cardiol*. 2012;24(8):385-9.
  45. Dressler N, Chandra A, Aguirre Dávila L, Spinelli LM, Schippert C, von Versen-Höyneck F. BMI and season are associated with vitamin D deficiency in women with impaired fertility: a two-centre analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Apr;293(4):907-14.
  46. Dabrowski FA, Grzechocinska B, Wielgos M. The role of vitamin D in reproductive health—a Trojan Horse or the Golden Fleece? *Nutrients*. 2015;7(6):4139-53.
  47. Sowell KD, Keen CL, Uriu-Adams JY. Vitamin D and Reproduction: From Gametes to Childhood. *Healthcare (Basel)*. 2015;3(4):1097-120.
  48. Neupane SP, Lien L, Hilberg T, Bramness JG. Vitamin D deficiency in alcohol-use disorders and its relationship to comorbid major depression: a cross-sectional study of inpatients in Nepal. *Drug Alcohol Depend*. 2013;133(2):480-5.
  49. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2013;202:100-7.
  50. Guo Y, Li Z, Ding R, Li H, Zhang L, Yuan W, Wang Y. Parathyroid hormone induces epithelial-to-mesenchymal transition via the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in human renal proximal tubular cells. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(9):5978-87.
  51. Abdallah Sassine Geara, Mario R. Castellanos, Claude Bassil, Georgia Schuller-Levis, EunKue Park, Marianne Smith, Michael Goldman, and Suzanne Elsayegh. Effects of Parathyroid Hormone on Immune Function. *Clinical and Developmental Immunology*. 2010;2010418695.
  52. Perkovic V, Hewitson TD, Kelyack KJ, Martic M, Tait MG, Becker GJ. Parathyroid hormone has a pro-sclerotic effect on vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res*. 2003;26(1):27-33.
  53. Schlüter KD, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res*. 1998;37(1):34-41.
  54. Brown JM, Williams JS, Luther JM, Garg R, Garza AE, Pojoga LH, Ruan DT, Williams GH, Adler GK, Vaidya A. Human interventions to characterize novel relationships between the renin-angiotensin-aldosterone system and parathyroid hormone. *Hypertension*. 2014;63(2):273-80.
  55. Jiang B, Morimoto S, Yang J, Niinoabu T, Fukuo K, Ogihara T. Expression of parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein receptor in vascular endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;31 Suppl 1:S142-4.
  56. Rosenberg J, Pines M, Hurwitz S. Response of adrenal cells to parathyroid hormone stimulation. *J Endocrinol*. 1987;112(3):431-7.
  57. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(8 Suppl B):9-20.
  58. Sharma J, Itum DS, Moss L, Chun-Li C, Weber C. Predictors of bone mineral density improvement in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2014;38(6):1268-73.
  59. Berger C, Almhoreb O, Langsetmo L, Hanley DA, Kovacs CS, Josse RG, Adachi JD, Prior JC, Towheed T, Davison KS, Kaiser SM, Brown JP, Goltzman D; the CaMos Research Group. Characteristics of hyperparathyroid states in the Canadian multicentre osteoporosis study (CaMos) and relationship to skeletal markers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jul 25.
  60. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, Cusano NE, Dempster D, Lewiecki EM, Liu JM, Minisola S, Rejnmark L, Silva BC, Walker MD, Bilezikian JP. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3580-94.
  61. AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2005;11(1):49-54.
  62. Twigg BA, Scholten A, Valk GD, Rinkes IH, Vriens MR. Differences between sporadic and MEN related primary hyperparathyroidism; clinical expression, preoperative workup, operative strategy and follow-up. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:50.
  63. Takami H, Shirahama S, Ikeda Y, Sasaki Y, Wada N, Niimi M, Kameyama K. Familial hyperparathyroidism. *Biomed Pharmacother*. 2000;54 Suppl 1:215-245.
  64. Pepe J, Cipriani C, Pilotto R, De Lucia F, Castro C, Lenge L, Russo S, Guarnieri V, Scillitani A, Carnevale V, D'Erasmio E, Romagnoli E, Minisola S. Sporadic and hereditary primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2013;34(7 Suppl):40-4.
  65. Albright F, Reifenstein EC. The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984. pp. 145–204.
  66. Ghada El-Hajj Fuleihan. Hyperparathyroidism: Time to Reconsider Current Clinical Decision Paradigms?. *J Clin Endocrinol Metab*. September 2008, 93(9):3302–3304.
  67. Rao DS, Agarwal G, Talpos GB, Phillips ER, Bandeira F, Mishra SK, Mithal A. Role of vitamin D and nutrition in disease expression and parathyroid tumor growth in primary hyperparathyroidism: a global perspective. *J Bone Miner Res* 2002;17:N75–80.
  68. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, Lteif A, Stavlo P, Suarez L, Moir C, Ishitani M, Rodeberg D. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics*. 2005;115(4):974-80.
  69. Broulik P, Adámek S, Libánský P, Kubinyi J. Changes in the Pattern of Primary Hyperparathyroidism in Czech Republic. *Prague Med Rep*. 2015;116(2):112-21.
  70. Sambrook PN, Chen JS, March LM, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, Schwarz J, Seibel MJ. Serum parathyroid hormone is associated with increased mortality independent of 25-hydroxy vitamin D status, bone mass, and renal function in the frail and very old: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 5477–5481.
  71. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, Melhus H, Held C, Lind L, Michaëlsson K, Arnlöv J. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*. 2009;119(21):2765-71.
  72. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Ritz E, Boehm BO, Grammer TB, März W. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. *Eur Heart J*. 2010;31(13):1591-8.
  73. Bro S, Olgaard K. Effects of excess PTH on nonclassical target organs. *Am J Kidney Dis*. 1997;30(5):606-20.
  74. Pirro M, Manfredelli MR, Helou RS, Scarponi AM, Schillaci G, Bagaglia F, Melis F, Mannarino E. Association of parathyroid hormone and 25-OH-vitamin D levels with arterial stiffness in postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19:924–931.
  75. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 292: F1215–F1218.
  76. Amann K, Tornig J, Flechtenmacher C, Nabokov A, Mall G, Ritz E. Blood-pressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uremia: evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant*. 1995; 10: 2043–2048.
  77. Rosenthal FD, Roy S. Hypertension and Hyperparathyroidism. *Br Med J*. 1972; 4(5837): 396–397.
  78. Eufrazino C, Veras A, Bandeira F. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism and its Non-classical Manifestations in the City of Recife, Brazil. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2013;6:69-74.
  79. Madhavan T, Frame B, Block MA. Influence of surgical correction of primary hyperparathyroidism on associated hypertension. *Arch Surg*. 1970;100(2):212-4.
  80. Feldstein CA, Akopian M, Pietrobelli D, Olivieri A, Garrido D. Long-term effects of parathyroidectomy on hypertension prevalence and circadian blood pressure profile in primary hyperparathyroidism. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32(3):154-8.
  81. Luigi P, Chiara FM, Laura Z, Cristiano M, Giuseppina C, Luciano C, Giuseppe P, Sabrina C, Susanna S, Antonio C, Giuseppe C, Giorgio de T, Claudio L. Arterial Hypertension, Metabolic Syndrome and Subclinical Cardiovascular Organ Damage in Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism before and after Parathyroidectomy: Preliminary Results. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:408295.
  82. Mazzocchi G, Aragona F, Malendowicz LK, Nussdorfer GG. PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(2):E209-13.
  83. Chowdhury SD, Gray JG. Renal function and hypertension in primary hyperparathyroidism. *Br J Surg*. 1973;60(1):53-6.
  84. HELLSTROM J, BIRKE G, EDVALL CA. Hypertension in hyperparathyroidism. *Br J Urol*. 1958 Mar;30(1):13–24
  85. Mulvany MJ. Small artery remodelling in hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012;110(1):49-55.
  86. Ureña P, Kong XF, Abou-Samra AB, Jüppner H, Kronenberg HM, Potts JT Jr, Segre GV. Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acids are widely distributed in rat tissues. *Endocrinology*. 1993;133(2):617-23.
  87. Kitazawa S, Fukase M, Kitazawa R, Takenaka A, Gotoh A, Fujita T, Maeda S. Immunohistological evaluation of parathyroid hormone-related protein in human lung cancer and normal tissue with newly developed monoclonal antibody. *Cancer*. 1991;67(4):984-9.
  88. Lupp A, Klenk C, Röcken C, Evert M, Mawrin C, Schulz S. Immunohistochemical identification of the PTHR1 parathyroid hormone receptor in normal and neoplastic human tissues. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(5):979-86.
  89. Marotta SF. The role of parathyroid hormone and thyrocalcitonin in altering plasma calcium levels and adrenocortical secretory rates. *Horm Metab Res*. 1971;3(5):344-8.
  90. Lasco A, Catalano A, Morabito N, Gaudio A, Basile G, Trifiletti A, Atteritano M. Adrenal effects of teriparatide in the treatment of severe postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011;22(1):299-303.
  91. Betancourt-Calle S, Calle RA, Isales CM, White S, Rasmussen H, Bollag WB. Differential effects of agonists of aldosterone secretion on steroidogenic acute regulatory phosphorylation. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;173(1-2):87-94.
  92. Hattangady NG, Olala LO, Bollag WB, Rainey WE. Acute and chronic regulation of aldosterone production. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;350(2):151-62.
  93. Midzak A, Rone M, Aghazadeh Y, Culty M, Papadopoulos V. Mitochondrial protein import and the genesis of steroidogenic mitochondria. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;336(1-2):70-9.
  94. Miller WL. Steroid hormone synthesis in mitochondria. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;379(1-2):62-73.
  95. Python CP, Laban OP, Rossier MF, Vallotton MB, Capponi AM. The site of action of Ca<sup>2+</sup> in the activation of steroidogenesis: studies in Ca<sup>2+</sup>-clamped bovine adrenal zona-glomerulosa cells. *Biochem J*. 1995;305 ( Pt 2):569-76.
  96. Cherradi N, Rossier MF, Vallotton MB, Capponi AM. Calcium stimulates intramitochondrial cholesterol transfer in bovine adrenal glomerulosa cells. *J Biol Chem*. 1996;271(42):25971-5.
  97. Higuchi S, Ohtsu H, Suzuki H, Shirai H, Frank GD, Eguchi S. Angiotensin II signal transduction through the AT1 receptor: novel insights into mechanisms and pathophysiology. *Clin Sci (Lond)*. 2007;112(8):417-28.
  98. Capponi AM, Lew PD, Jornot L, Vallotton MB. Correlation between cytosolic free Ca<sup>2+</sup> and aldosterone production in bovine adrenal glomerulosa cells. Evidence for a difference in the mode of action of angiotensin II and potassium. *J Biol Chem*. 1984;259(14):8863-9.
  99. Isales CM, Barrett PQ, Brines M, Bollag W, Rasmussen H. Parathyroid hormone modulates angiotensin II-induced aldosterone secretion from the adrenal glomerulosa cell. *Endocrinology*. 1991;129(1):489-95.

1. Olgaard K, Lewin E, Bro S, Daugaard H, Ejfjord M, Pless V. Enhancement of the stimulatory effect of calcium on aldosterone secretion by parathyroid hormone. *Miner Electrolyte Metab.* 1994;20(5):309-14.
2. Spät A, Hunyady L. Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. *Physiol Rev.* 2004;84(2):489-539.
3. Rossier MF, Ertel EA, Vallotton MB, Capponi AM. Inhibitory action of mibefradil on calcium signaling and aldosterone synthesis in bovine adrenal glomerulosa cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;287(3):824-31.
4. Yao J, Davies LA, Howard JD, Adney SK, Welsby PJ, Howell N, Carey RM, Colbran RJ, Barrett PQ. Molecular basis for the modulation of native T-type Ca<sup>2+</sup> channels in vivo by Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II. *J Clin Invest.* 2006;116(9):2403-12.
5. Lotshaw DP. Role of membrane depolarization and T-type Ca<sup>2+</sup> channels in angiotensin II and K<sup>+</sup> stimulated aldosterone secretion. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;175: 157-171, 2001.
6. Balla T, Várnai P, Holló Z, Spät A. Effects of high potassium concentration and dihydropyridine Ca<sup>2+</sup>(+)-channel agonists on cytoplasmic Ca<sup>2+</sup> and aldosterone production in rat adrenal glomerulosa cells. *Endocrinology.* 1990;127(2):815-22.
7. Ely JA, Ambroz C, Baukal AJ, Christensen SB, Balla T, Catt KJ. Relationship between agonist- and thapsigargin-sensitive calcium pools in adrenal glomerulosa cells. Thapsigargin-induced Ca<sup>2+</sup> mobilization and entry. *J Biol Chem.* 1991;266(28):18635-41.
8. Haksar A, Péron FG. The role of calcium in the steroidogenic response of rat adrenal cells to adrenocorticotropic hormone. *Biochim Biophys Acta.* 1973;313(2):363-71.
9. Hyatt PJ, Tait JF, Tait SAS. The mechanism of the effect of K<sup>+</sup> on the steroidogenesis of rat zona glomerulosa cells of the adrenal cortex: role of cyclic AMP. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1986;227: 21-42.
10. Tait JF, Tait SA. Role of AMPc in the effects of K<sup>+</sup> on the steroidogenesis of zona glomerulosa cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1999;26(12):947-55.
11. Antoni FA. Calcium regulation of adenyl cyclase relevance for endocrine control. *Trends Endocrinol Metab.* 1997;8(1):7-14.
12. Côté M, Guillon G, Payet MD, Gallo-Payet N. Expression and regulation of adenyl cyclase isoforms in the human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4495-503.
13. Connell JM, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinol.* 2005;186(1):1-20.
14. Nogueira EF, Rainey W. Regulation of Aldosterone Synthase by Activator Transcription Factor/cAMP Response Element-Binding Protein Family Members. *Endocrinology.* 2010; 151(3): 1060-1070.
15. Nogueira EF, Xing Y, Morris CA, Rainey NOSOTROS. Role of angiotensin II-induced rapid response genes in the regulation of enzymes needed for aldosterone synthesis. *J Mol Endocrinol* 2009; 42 (4) :319-30.
16. Pezzi V, Clyne CD, Ando S, Mathis JM, Rainey WE. Ca(2+)-regulated expression of aldosterone synthase is mediated by calmodulin and calmodulin-dependent protein kinases. *Endocrinology.* 1997;138(2):835-8.
17. Ikeda K, Isaka T, Fujioka K, Manome Y, Tojo K. Suppression of aldosterone synthesis and secretion by ca(2+) channel antagonists. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:519467.
18. Sirianni R, Nogueira E, Bassett MH, Carr BR, Suzuki T, Pezzi V, Andó S, Rainey WE. The AP-1 family member FOS blocks transcriptional activity of the nuclear receptor steroidogenic factor 1. *J Cell Sci.* 2010 Nov 15;123(Pt 22):3956-65.
19. Hoefflich A, Bielohuby M. Mechanisms of adrenal gland growth: signal integration by extracellular signal regulated kinases1/2. *J Mol Endocrinol.* 2009;42(3):191-203.
20. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev.* 2011;32(1):81-151.
21. Schillaci G, Pucci G, Pirro M, Monacelli M, Scarponi AM, Manfredelli MR, Rondelli F, Avenia N, Mannarino E. Large-artery stiffness: a reversible marker of cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism. *Atherosclerosis.* 2011;218(1):96-101.
22. Iwata S, Walker MD, Di Tullio MR, Hyodo E, Jin Z, Liu R, Sacco RL, Homma S, Silverberg SJ. Aortic Valve Calcification in Mild Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(1): 132-137.
23. Brown J, de Boer IH, Robinson-Cohen C, Siscovick DS, Kestenbaum B, Allison M, Vaidya A. Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):490-9.
24. Saussine C, Judes C, Massfelder T, Musso MJ, Simeoni U, Hannedouche T, Helwig JJ. Stimulatory action of parathyroid hormone on renin secretion in vitro: a study using isolated rat kidney, isolated rabbit glomeruli and superfused dispersed rat juxtaglomerular cells. *Clin Sci (Lond).* 1993;84(1):11-9.
25. Friis UG, Madsen K, Stubbe J, Hansen PB, Svenningsen P, Bie P, Skøtt O, Jensen BL. Regulation of renin secretion by renal juxtaglomerular cells. *Pflugers Arch.* 2013;465(1):25-37.
26. Pedraza-Chaverri J, Ibarra-Rubio ME, Cruz C, Tapi E. [Intracellular messengers in the regulation of renin secretion]. [Article in Spanish]. *Rev Invest Clin.* 1989 Apr-Jun;41(2):165-75.
27. Schweda F, Friis U, Wagner C, Skott O, Kurtz A. Renin release. *Physiology (Bethesda).* 2007;22:310-9.
28. Beierwaltes WH. The role of calcium in the regulation of renin secretion. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;298(1):F1-F11.
29. Ortiz-Capisano MC, Ortiz PA, Harding P, Garvin JL, Beierwaltes WH. Decreased intracellular calcium stimulates renin release via calcium-inhibitable adenyl cyclase. *Hypertension.* 2007;49(1):162-9.
30. Ortiz-Capisano MC, Reddy M, Mendez M, Garvin JL, Beierwaltes WH. Juxtaglomerular cell CaSR stimulation decreases renin release via activation of the PLC/IP(3) pathway and the ryanodine receptor. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304(3):F248-56.
31. Ortiz-Capisano MC, Ortiz PA, Harding P, Garvin JL, Beierwaltes WH. Adenyl cyclase isoform v mediates renin release from juxtaglomerular cells. *Hypertension.* 2007;49(3):618-24.
32. Expression and function of the calcium-sensing receptor in juxtaglomerular cells. Ortiz-Capisano MC, Ortiz PA, Garvin JL, Harding P, Beierwaltes WH. *Hypertension.* 2007;50(4):737-43.
33. Atchison DK, Harding P, Beierwaltes WH. Hypercalcemia reduces plasma renin via parathyroid hormone, renal interstitial calcium, and the calcium-sensing receptor. *Hypertension.* 2011;58(4):604-10.
34. Bukoski RD, Ishibashi K, Bian K. Vascular actions of the calcium-regulating hormones. *Semin Nephrol.* 1995;15(6):536-49.
35. Wang R, Karpinski E, Pang PK. Parathyroid hormone selectively inhibits L-type calcium channels in single vascular smooth muscle cells of the rat. *J Physiol.* 1991 Sep; 441: 325-346.
36. Helwig JJ, Musso MJ, Judes C, Nickols GA. Parathyroid hormone and calcium: interactions in the control of renin secretion in the isolated, nonfiltering rat kidney. *Endocrinology.* 1991;129(3):1233-42.
37. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(5):607-18.
38. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F; PAPA Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2293-300.
39. Zennaro MC, Boukroun S, Fernandes-Rosa F. An update on novel mechanisms of primary aldosteronism. *J Endocrinol.* 2015;224(2):R63-77.
40. Young WF Jr. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007;8(4):309-20.
41. Savard R, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension.* 2013;62(2):331-6.
42. Rossi GP, Ragazzo F, Seccia TM, Maniero C, Barisa M, Calò LA, Frigo AC, Fassina A, Pessina AC. Hyperparathyroidism can be useful in the identification of primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *Hypertension.* 2012;60(2):431-6.
43. Resnick LM, Laragh JH. Calcium metabolism and parathyroid function in primary aldosteronism. *Am J Med.* 1985;78(3):385-90.
44. Resnick LM, Müller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med.* 1986;105(5):649-54.
45. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Cavalier E, Ritz E. Aldosterone and parathyroid hormone: a complex and clinically relevant relationship. *Calcif Tissue Int.* 2010 Oct;87(4):373-4.
46. Rossi E, Sani C, Perazzoli F, Casoli MC, Negro A, Dotti C. Alterations of calcium metabolism and of parathyroid function in primary aldosteronism, and their reversal by spironolactone or by surgical removal of aldosterone-producing adenomas. *Am J Hypertens.* 1995;8(9):884-93.
47. Kabadi UM. Renal calculi in primary hyperaldosteronism. *J Postgrad Med* 1995;41:17-18.
48. Shey J, Cameron MA, Sakhaee K, Moe OW. Recurrent calcium nephrolithiasis associated with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(1):e7-12.
49. Yasuda K, Sasaki K, Yamato M, Rakugi H, Isaka Y, Hayashi T. A case of nephrocalcinosis associated with primary aldosteronism. *Intern Med.* 2012;51(6):625-7
50. Pilz S, Kienreich K, Drechsler C, Ritz E, Fahrleitner-Pammer A, Gaksch M, Meinitzer A, März W, Pieber TR, Tomaschitz A. Hyperparathyroidism in patients with primary aldosteronism: cross-sectional and interventional data from the GEOCO study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):E75-9.
51. Laguardia SP, Dockery BK, Bhattacharya SK, Nelson MD, Carbone LD, Weber KT. Secondary hyperparathyroidism and hypovitaminosis D in African-Americans with decompensated heart failure. *Am J Med Sci.* 2006;332(3):112-8.
52. Sun Y, Ahokas RA, Bhattacharya SK, Gerling IC, Carbone LD, Weber KT. Oxidative stress in aldosteronism. *Cardiovascular Research.* 2006;71(2):300-309.
53. Maniero C, Fassina A, Guzzardo V, Lenzi L, Amadori G, Pelizzo MR, Gomez-Sanchez C, Rossi GP. Primary hyperparathyroidism with concurrent primary aldosteronism. *Hypertension.* 2011;58(3):341-6.
54. Leopold JA. Aldosterone, mineralocorticoid receptor activation, and cardiovascular remodeling. *Circulation.* 2011;124(18):e466-8.
55. Cheng SP, Liu CL, Liu TP, Hsu YC, Lee JJ. Association between Parathyroid Hormone Levels and Inflammatory Markers among US Adults. *Mediators of Inflammation.* 2014;2014709024.
56. Ogard CG, Engelmund MD, Kistorp C, Nielsen SL, Vestergaard H. Increased plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and markers of inflammation related to atherosclerosis in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(5):493-8.
57. Emam AA, Mousa SG, Ahmed KY, Al-Zab AA. Inflammatory biomarkers in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Med Princ Pract.* 2012;21(3):249-53.
58. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:943162.
59. Chang E, Donkin SS, Teegarden D. Parathyroid hormone suppresses insulin signaling in adipocytes. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;307(1-2):77-82.

60. Christensen MH, Dankel SN, Nordbø Y, Varhaug JE, Almås B, Lien EA, Mellgren G. Primary hyperparathyroidism influences the expression of inflammatory and metabolic genes in adipose tissue. *PLoS One*. 2011;6(6):e20481.
61. Mittendorfer B. Origins of metabolic complications in obesity: adipose tissue and free fatty acid trafficking. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(6):535-41.
62. Virdis A, Santini F, Colucci R, Duranti E, Salvetti G, Rugani I, Segnani C, Anselmino M, Bernardini N, Blandizzi C, Salvetti A, Pinchera A, Taddei S. Vascular generation of tumor necrosis factor- $\alpha$  reduces nitric oxide availability in small arteries from visceral fat of obese patients. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(3):238-47.
63. Virdis A, Duranti E, Rossi C, Dell'Agnello U, Santini E, Anselmino M, Chiarugi M, Taddei S, Solini A. Tumor necrosis factor- $\alpha$  participates on the endothelin-1/nitric oxide imbalance in small arteries from obese patients: role of perivascular adipose tissue. *Eur Heart J*. 2015;36(13):784-94.
64. Farb MG, Ganley-Leal L, Mott M, Liang Y, Ercan B, Widlansky ME, Bigornia SJ, Fiscale AJ, Apovian CM, Carmine B, Hess DT, Vita JA, Gokce N. Arteriolar function in visceral adipose tissue is impaired in human obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(2):467-73.
65. Hafner F, Kieninger A, Meinitzer A, Gary T, Froehlich H, Haas E, Hackl G, Eller P, Brodmann M, Seino G. Endothelial dysfunction and brachial intima-media thickness: long term cardiovascular risk with claudication related to peripheral arterial disease: a prospective analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e93357.
66. Ekmekci A, Abaci N, Colak Ozbey N, Agayev A, Aksakal N, Oflaz H, Erginel-Unaltuna N, Erbil Y. Endothelial function and endothelial nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(7):611-6.
67. Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K, Kisters K, Gabriels G, Rahn KH, Barenbrock M. Impaired flow-mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. *Cardiovasc Res*. 2000;47(4):813-8.
68. Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K, Kisters K, Rahn KH, Barenbrock M. Studies on flow-mediated vasodilation and intima-media thickness of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Hypertens*. 2000;13(7):759-64.
69. Tuna MM, Do an BA, Arduç A, İmga NN, Tütüncü Y, Berker D, Güler S. Impaired endothelial function in patients with mild primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):951-6.
70. Yilmaz BA, Toruner B, Akyel A, Erçin U, De erterkin CK, Lyidir OT, Tavil Y, Bilgihan A, Arslan M. ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM. *Acta Endocrinologica (Buc)*. 2015;X(4):482-488.
71. Chhokar VS, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Myers LK, Xing Z, Smith RA, Gerling IC, Weber KT. Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldosteronism. *Circulation*. 2005;111(7):871-8.
72. Bhattacharya SK, Gandhi MS, Kamalov G, Ahokas RA, Sun Y, Gerling IC, Weber KT. Myocardial remodeling in low-renin hypertension: molecular pathways to cellular injury in relative aldosteronism. *Curr Hypertens Rep*. 2009;11(6):412-20.
73. Vidal A, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Gerling IC, Weber KT. Calcium paradox of aldosteronism and the role of the parathyroid glands. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(1):H286-94.
74. Yusuf J, Khan MU, Cheema Y, Bhattacharya SK, Weber KT. Disturbances in calcium metabolism and cardiomyocyte necrosis: the role of calcitropic hormones. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012;55(1):77-86.
75. Bogin E, Massry SG, Harary I. Effect of parathyroid hormone on rat heart cells. *J Clin Invest*. 1981; 67(4):1215-1227.
76. Bogin E, Levi J, Harary I, Massry SG. Effects of parathyroid hormone on oxidative phosphorylation of heart mitochondria. *Miner Electrolyte Metab*. 1982;7(3):151-6.
77. Baczynski R, Massry SG, Kohan R, Magott M, Sagliks Y, Brautbar N. Effect of parathyroid hormone on myocardial energy metabolism in the rat. *Kidney Int*. 1985;27(5):718-25.
78. Shaheen M, Cheema Y, Shahbaz AU, Bhattacharya SK, Weber KT. Intracellular calcium overloading and oxidative stress in cardiomyocyte necrosis via a mitochondriocentric signal-transducer-effector pathway. *Exp Clin Cardiol*. 2011;16(4):109-15.
79. Rutledge MR, Farah V, Adeboye AA, Seawell MR, Bhattacharya SK, Weber KT. Parathyroid hormone, a crucial mediator of pathologic cardiac remodeling in aldosteronism. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013;27(2):161-70.
80. Gallucci S, Matzinger P. Danger signals: SOS to the immune system. *Curr Opin Immunol*. 2001;13(1):114-9.
81. Sun Y, Zhang J, Lu L, Chen SS, Quinn MT, Weber KT. Aldosterone-induced inflammation in the rat heart: role of oxidative stress. *Am J Pathol*. 2002;161(5):1773-81.
82. Thomas M, Vidal A, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Sun Y, Gerling IC, Weber KT. Zinc dyshomeostasis in rats with aldosteronism. Response to spironolactone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(4):H2361-6.
83. De Marchi E, Baldassari F, Bononi A, Wieckowski MR, Pinton P. Oxidative stress in cardiovascular diseases and obesity: role of p66Shc and protein kinase C. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:564961.
84. Perrotta I, Aquila S. The role of oxidative stress and autophagy in atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:130315.
85. Nainby-Luxmoore JC, Langford HG, Nelson NC, Watson RL, Barnes TY. A case-comparison study of hypertension and hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982 Aug;55(2):303-6.
86. Taylor EN, Curhan GC, Forman JP. Parathyroid hormone and the risk of incident hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(7):1390-4.
87. van Ballegooijen AJ, Kestenbaum B, Sachs MC, de Boer IH, Siscovick DS, Hoofnagle AN, Ix JH, Visser M, Brouwer IA. Association of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with incident hypertension: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1214-22.
88. Yagi S, Aihara K, Kondo T, Endo I, Hotchi J, Ise T, Iwase T, Akaike M, Matsumoto T, Sata M. High serum parathyroid hormone and calcium are risk factors for hypertension in Japanese patients. *Endocr J*. 2014;61(7):727-33.
89. Lafferty FW. Primary hyperparathyroidism. Changing clinical spectrum, prevalence of hypertension, and discriminant analysis of laboratory tests. *Arch Intern Med*. 1981;141(13):1761-6.
90. Heyliger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2009;146(6):1042-7.
91. Broulik PD, Brouliková A, Adámek S, Libánský P, Tvrdó J, Broulikova K, Kubinyi J. Improvement of hypertension after parathyroidectomy of patients suffering from primary hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol*. 2011;2011:309068.
92. Gennari C, Nami R, Gonnelli S. Hypertension and primary hyperparathyroidism: the role of adrenergic and renin-angiotensin-aldosterone systems. *Miner Electrolyte Metab*. 1995;21(1-3):77-81.
93. Kovács L, Góth MI, Szabolcs I, Dohán O, Ferencz A, Szilágyi G. The effect of surgical treatment on secondary hyperaldosteronism and relative hyperinsulinemia in primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 1998 May;138(5):543-7.
94. Chen G, Xue Y, Zhang Q, Xue T, Yao J, Huang H, Liang J, Li L, Lin W, Lin L, Shi L, Cai L, Wen J. Is Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism Harmful or Harmless? *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2420-4.
95. Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, Pieske B, Meinitzer A, Belyavskiy E, Wetzel J, Gaksch M, Grüber MR, Catena C, Sechi LA, Van Ballegooijen AJ, Brandenburg VM, Schrnagl H, Perl S, Brussee H, März W, Pilz S, Tomaschitz A. Parathyroid hormone, aldosterone-to-renin ratio and fibroblast growth factor-23 as determinants of nocturnal blood pressure in primary hyperparathyroidism: the eplerenone in primary hyperparathyroidism trial. *J Hypertens*. 2016;34(9):1778-86.
96. Tomaschitz A, Verheyen N, Meinitzer A, Pieske B, Belyavskiy E, Brussee H, Haas J, März W, Pieske-Kraigher E, Verheyen S, Ofner-Ziegenfuss L, Hartaigh BÓ, Schwetz V, Aberer F, Grüber M, Lang F, Alesutan I, Voelkl J, Gaksch M, Horina JH, Dimai HP, Rus-Machan J, Stiegler C, Ritz E, Fahrleitner-Pammer A, Pilz S. Effect of eplerenone on parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism: results from the EPATH randomized, placebo-controlled trial. *J Hypertens*. 2016;34(7):1347-56.
97. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, Lind L. Left ventricular systolic and diastolic function and exercise testing in primary hyperparathyroidism-effects of parathyroidectomy. *Surgery*. 2000;128(6):895-902.
98. Osto E, Fallo F, Pelizzo MR, Maddalozzo A, Sorgato N, Corbetti F, Montisci R, Famoso G, Bellu R, Lüscher TF, Illiceto S, Tona F. Coronary microvascular dysfunction induced by primary hyperparathyroidism is restored after parathyroidectomy. *Circulation*. 2012;126(9):1031-9.
99. McMahon DJ, Carrelli A, Palmeri N, Zhang C, DiTullio M, Silverberg SJ, Walker MD. Effect of Parathyroidectomy Upon Left Ventricular Mass in Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4399-407.
100. Schiffl H, Lang SM. Hypertension secondary to PHT: cause or coincidence? *Int J Endocrinol*. 2011;2011:974647.
101. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease—a review. *Eur Heart J*. 2004;25(20):1776-87.
102. Walker MD, Rundek T, Homma S, DiTullio M, Iwata S, Lee JA, Choi J, Liu R, Zhang C, McMahon DJ, Sacco RL, Silverberg SJ. Effect of parathyroidectomy on subclinical cardiovascular disease in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(2):277-85.
103. Yener Ozturk F, Erol S, Canat MM, Karatas S, Kuzu I, Dogan Cakir S, Altuntas Y. Patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism may have similar metabolic profile as hypercalcemic patients. *Endocr J*. 2016;63(2):111-8.
104. Bjorkman M, Sorva A, Tilvis R. Parathyroid hormone as a mortality predictor in frail aged inpatients. *Gerontology*. 2009;55(6):601-6.
105. Cawthon PM, Parimi N, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Ensrud KE, Hoffman AR, Shikany JM, Cauley JA, Lane NE, Bauer DC, Orwoll ES, Cummings SR; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4625-34.
106. Grandi NC, Breitling LP, Hahmann H, Wüsten B, März W, Rothenbacher D, Brenner H. Serum parathyroid hormone and risk of adverse outcomes in patients with stable coronary heart disease. *Heart*. 2011;97(15):1215-21.
107. van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, Pilz S, Brouwer IA. Serum parathyroid hormone in relation to all-cause and cardiovascular mortality: the Hoorn study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E638-45.

1. Tomaschitz A, Pilz S, Rus-Machan J, Meinitzer A, Brandenburg VM, Scharnagl H, Kapl M, Grammer T, Ritz E, Horina JH, Kleber ME, Pieske B1, Kraigher-Krainer E, Hartaigh BÓ, Toplak H, van Ballegooijen AJ, Amrein K, Fahrleitner-Pammer A, März W. Interrelated aldosterone and parathyroid hormone mutually modify cardiovascular mortality risk. *Int J Cardiol.* 2015;184:710-6.
2. van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, Brouwer IA. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am Heart J.* 2013;165(5):655-64, 664.e1-5.
3. Yang B, Lu C, Wu Q, Zhang J, Zhao H, Cao Y. Parathyroid hormone, cardiovascular and all-cause mortality: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2016;455:154-60.
4. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromsø Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11(1):69-74.
5. Jassal SK, Chonchol M, von Mühlen D, Smits G, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular mortality in older adults: the Rancho Bernardo study. *Am J Med.* 2010;123(12):1114-20.
6. Taylor EN, Rimm EB, Stampfer MJ, Curhan GC. Plasma fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, phosphorus, and risk of coronary heart disease. *Am Heart J.* 2011;161(5):956-62.
7. Szulc P, Claustrat B, Delmas PD. Serum concentrations of 17beta-E2 and 25-hydroxycholecalciferol (25OHD) in relation to all-cause mortality in older men--the MINOS study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(4):594-602.
8. Lee DM, Vanderschueren D, Boonen S, O'Neill TW, Pendleton N, Pye SR, Ravindrarajah R, Gielen E, Claessens F, Bartfai G, Casanueva FF, Finn JD, Forti G, Giwercman A, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean ME, Punab M, Wu FC; European Male Ageing Study Group. Association of 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone with mortality among middle-aged and older European men. *Age Ageing.* 2014;43(4):528-35.
9. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(11):1119-27.
10. Natoli JL, Boer R, Nathanson BH, Miller RM, Chirolu S, Goodman WG, Belozeroff V. Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2013;14:88.
11. Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, Hoofnagle A, Sarnak MJ, Shlipak MG, Jenny NS, Siscovick DS. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(14):1433-41.
12. Hagström E, Ingelsson E, Sundström J, Hellman P, Larsson TE, Berglund L, Melhus H, Held C, Michaëlsson K, Lind L, Arnlöv J. Plasma parathyroid hormone and risk of congestive heart failure in the community. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(11):1186-92.
13. Schierbeck LL, Jensen TS, Bang U, Jensen G, Køber L, Jensen JE. Parathyroid hormone and vitamin D--markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(6):626-32.
14. Eigelberger MS, Cheah WK, Ituarte PH, Streja L, Duh QY, Clark OH. The NIH criteria for parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism: are they too limited? *Ann Surg.* 2004;239(4):528-35.
15. Palazzo FF, Delbridge LW. Minimal-access/minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am.* 2004;84(3):717-34.
16. Pallan S, Khan A. Primary hyperparathyroidism: Update on presentation, diagnosis, and management in primary care. *Can Fam Physician.* 2011;57(2):184-9.
17. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, Rus-Machan J, Kienreich K, Verheyen N, Gaksch M, Grüber M, Fahrleitner-Pammer A, Mrak P, Toplak H, Kraigher-Krainer E, März W, Pilz S. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism.* 2014;63(1):20-31.
18. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, Fahrleitner-Pammer A, Kienreich K, Horina JH, Drechsler C, März W, Ofner M, Pieber TR, Pilz S. Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2012;94(1):10-9.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción

Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

**SCOPUS**, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

**OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS)**, REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SCIELO (Scientific Electronic Library Online), SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaCaLIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST.



Esta Revista se publica bajo el auspicio del  
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico  
Universidad Central de Venezuela.



[www.cdch-ucv.net](http://www.cdch-ucv.net)

[publicaciones@cdch-ucv.net](mailto:publicaciones@cdch-ucv.net)