

MEDICINA AL DIA

EL CALCIO EN LA PATOGENESIS DE LA HIPERTENSION ARTERIAL CONCEPTOS BASICOS Y REVISION ACTUAL

Mariano Defilló Ricart

FACP, FACC, FCCP, FAAP, FICA

Profesor distinguido y Decano Facultad Ciencias de la Salud

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña

Jefe Departamento Cardiología

Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral

GENERALIDADES DE SU METABOLISMO

El calcio es el elemento metálico mas abundante del cuerpo humano.¹

Sus necesidades diarias se estiman en 10 mg/Kg/día y se satisfacen por la ingestión de leche y productos lacteos.²⁻⁶ Los requerimientos aumentan como era de esperarse, durante el crecimiento, embarazo, particularmente el último trimestre, y la lactancia.⁵⁻⁶

Del total del calcio ingerido, solo se absorbe un 30%.⁷ La absorción se efectua en el duodeno principalmente, contra un gradiente electrolítico.⁸⁻⁹ Se requiere para la absorción, la presencia de PH ácido, ya que en un medio alcalino practicamente se inhibe. Se sabe además que la absorción es influenciado por otros factores, entre ellos, el contenido calcico de la dieta, aumentando si este es bajo y disminuyendo si este es alto.⁷

De la misma, la lactosa, la lisina, el triptofano y la arginina aumentan su absorción mientras que el fitota de sodio la disminuye.⁸⁻¹¹

El transporte de calcio, a nivel del intestino, se efectúa unido a una proteina, la cual es estimulada en su formación por la vitamina D.¹²⁻¹⁵

La absorción se correlaciona con la cantidad

de complejos proteina-calcio en la luz intestinal.¹²⁻

¹⁵ La absorción es también influenciada por varias hormonas, así la paratohormona, por acción directa independiente de la vitamina D, la aumenta al igual que la somatotropa.⁷

Los glucocorticoides inhiben la absorción, por dos mecanismos diferentes; uno por reducir la conversión de vitamina D3, a su metabolito activo, el 25 hidroxicolecalciferol y otro por acción directa en las células intestinales.¹⁶

El calcio fecal no solo resulta de la porción no absorbida sino que ademas traduce una porción proveniente de la secreción que se añade a los diversos jugos digestivos y que no se absorbe.⁷

El calcio endógeno fecal varia de 60 a 100 mg al día.^{10,17.}

La tiroxima aumenta la excreción intestinal de calcio.¹⁶

En un adulto normal, se infiltran aproximadamente de 9 a 10 mg de calcio diarios, reabsorbiéndose el 98%, aún en pacientes con hiper calciuria.⁷ En el túbulo proximal se reabsorbe, de manera activa, aparejada con el sodio, un 66%, de tal manera, que si se reabsorbe más o menos sodio, lo mismo ocurre con el calcio.¹⁹⁻²¹ A nivel del asa de

de Henle, en su porción ascendente y de manera activa, igual que el sodio, se reabsorbe un 25%, aumentando su concentración en el tejido renal siguiendo un gradiente de la corteza a la médula.¹⁷ En el túbulo distal se reabsorbe un 10%, también de forma activa y el resto se reabsorbe en el túbulo colector.¹⁹ La reabsorción del calcio ultrafiltrado comprende el ionizado y el que se encuentra formando complejos, siendo el ionizado el que se encuentra en mayor proporción.²²

Varios factores regulan la excreción urinaria del calcio siendo el más importante la carga de calcio filtrado.⁷

La disminución de la carga filtrada, ya sea por una reducción en la velocidad de filtración glomerular o una disminución de los niveles plasmáticos de calcio, minimizan la calciuria.⁷

La influencia de la dieta sobre la calciuria es mínima.⁷ Varios hormonas afectan la calciuria. La somatotropa, la tirocalcitonina, las hormonas tiroideas y los glucocorticoides la aumentan mientras que la paratohormona y las hormonas sexuales la disminuyen.^{7,23-27}

También la administración oral de fosfatos y la vitamina D a bajas dosis, la disminuyen mientras que la vitamina D a altas dosis, proteínas y magnesio orales, glucosa E.V., diuréticos particularmente furosemida así como la acidosis la aumentan.^{7,22,28-32}

La calciuria normal es menor de 6 mg/kg/día, siendo el promedio de 1 a 3 mg/K/día.³³ Tomando en cuenta la superficie corporal, es de 115 mg/m²/día hasta 5 mg/K/día.

El calcio orgánico, representa cerca del 1.5% del peso corporal, existiendo aproximadamente 1100 mg, de los cuales un 98 a 99% se encuentra en los huesos en forma de hidroxapatita, una combinación de sales solubles de carbonato calcico y fosfato tricalcico.^{1,7}

No obstante el calcio es un constituyente vital de todas las células y organos.¹ El reservorio del calcio en el hueso, está compuesto de dos porciones, una es estable, 98-99% del calcio, la cual es lentamente movilizable y la otra muy pequeña, el 1-2%, la que esta prontamente disponible a los espacios intra y extracelulares.¹ Así, el calcio libre o iónico participa en numerosos procesos fisiológicos dependientes de él.¹

La mayor cantidad del calcio extra e intracelular, está unido a sitios aniónicos en las proteínas plasmáticas y fosfolípidos asociados a membranas.¹ Estos últimos, constituyen el "citoesqueleto", y representan la fuente primaria

de calcio no esquelético.¹

El 95% aproximadamente, de esta reserva lo representa el calcio unido a membranas, incluyéndose las membranas de todas las estructuras, organelos, intracelulares.¹

Alrededor del 45% del calcio extracelular está ionizado mientras que menos del 1% del calcio intracelular, existe en esta forma libre.¹

La concentración real de calcio en el espacio extracelular es -1 mMo/L y la concentración real en los espacios intracelulares, de la mayoría de las células, es -0.0001 mMo/L.³¹

Los tejidos blandos tienen aproximadamente 11 G del total de 1100, encontrándose alrededor de 1 G en los líquidos extracelulares, de los cuales 350 mg pertenecen a la sangre.⁷

Los niveles séricos de calcio fluctúan normalmente entre 8.5 y 10.3mg/dL.^{7,32} De esta cantidad un 60-70% es ultrafiltrable y un 30-40% no lo es.³³ La mayoría del ultrafiltrable se encuentra en forma ionizada y una pequeña fracción esta unida a citratos, fosfatos y en menor cantidad a sulfatos y ferrocianatos.³⁴

Cabe destacar, que los niveles séricos de calcio se modifican poco, sus variaciones no exceden 0.5 mg/día.³⁵ Sin embargo los niveles séricos se modifican por cambios del PH sanguíneo y acidosis, aumentandoles y lo contrario ocurre por alcalosis, disminución de la concentración de proteínas séricas y presencia de aniones que forman complejos con el calcio (bicarbonato, fosfatos y citratos).³⁶

El calcio orgánico se encuentra distribuido en 4 compartimientos: plasma, unido a membranas, citosólido o libre intracelular y almacenado en vesículas.¹

La regulación del calcio extracelular, depende primordialmente del efecto neto de la absorción intestinal, de la formación y destrucción del hueso, además de la filtración y reabsorción renal.¹ Secundariamente, depende del movimiento del catión y su unión en los lugares aniónicos en el espacio extracelular. Esto a su vez, está controlado por una variedad de factores, tales como el PH sistémico, temperatura, concentración de proteínas e influencia hormonal, por ejemplo paratohormona y calcitonina.¹

Al igual que el calcio extracelular, la función fisiológica del calcio intracelular se relaciona con la concentración del calcio libre o iónico y la rapidez con que este catión puede ser movilizado de, o almacenado en, los sitios asociados a membranas.¹

Existe una intrincada regulación del calcio

citosólico y del intracelular, que requiere un complejo grupo de mecanismos.^{1,37}

Estos incluyen canales asociados a membrana celular, sistemas iónicos de transporte y bombas dependientes de energía que controlan el ingreso y el egreso de calcio, a través de la membrana celular y en las membranas de las vesículas intracelulares.^{1,37}

Una vez la célula se activa, se produce un aumento transitorio del calcio citosólico, al igual que de aquel unido a calmodulina, su proteína de unión intracelular, lo que primariamente representa calcio liberado de los sitios unidos a membranas. Una pequeña porción, sin embargo, refleja el movimiento del ion, del espacio extracelular al intracelular vía los canales de membrana.^{1,37} Actualmente este flujo de calcio, se cree es la señal fisiológica que desencadena la liberación de calcio de los sitios de almacenamiento a nivel de la membrana.^{1,37}

Los cambios intracelulares postulados, tanto del libre como del unido a calmodulina ocurren de la siguiente manera: en la fase de reposo celular, el calcio intracelular es mantenido a niveles extremadamente bajos (10^{-7} mol). Cuando la célula se activa, fase de entrada, hay un súbito aumento del calcio citosólico ionizado, lo que refleja una rápida liberación del calcio almacenado en la vesículas. Sin embargo, con este aumento inicial del calcio, la unión constante para calcio con sus específicos sitios aniónicos en la calmodulina es excedido. El calcio libre, es entonces prontamente unido, a sus sitios específicos de proteínas, fase de unión.^{1,37} Tanto como el catión libre, es responsable de desencadenar, procesos metabólicos dentro de la célula; el complejo calcio-calmodulina provoca procesos metabólicos predecibles, los cuales se necesitan para funciones fisiológicas específicas y la regulación normal de importantes pasos o vías intracelulares, críticas, para la integridad y la viabilidad de la célula.^{1,37} Dentro de las cuales, el inicio de la captación por las vesículas y el almacenamiento de calcio, así como la activa liberación o salida de calcio a través de la membrana deben ser mencionados.^{1,37} Una vez esto acontece, la célula retorna a estado metabólico de reposo.^{1,37}

Por tanto, el calcio, parece no sólo contribuir a la estimulación inicial de la célula, si no también al control de los procesos intracelulares al regular su propia concentración intracelular.^{1,37}

La presión arterial es función de dos parámetros cardiovasculares: el gasto cardíaco y la resistencia arteriolar periférica.¹

La influencia del calcio es esencial para el normal regulamiento y funcionamiento de ambos.³⁸

El calcio directamente modifica los tres determinantes críticos del gasto cardíaco, es decir: eyección ventricular izquierda, frecuencia cardíaca y volumen intravascular.³⁸ De la misma manera es alterada la resistencia arteriolar periférica, por los efectos del calcio en el tono intrínscico de los vasos, en la liberación de sustancias vasoactivas y en los receptores/transmisores de membranas.^{1,38}

Si desglosáramos esto, diríamos en relación al gasto cardíaco que el eyección ventricular izquierda es modificada por la contractilidad miocárdica y la resistencia vascular periférica; la frecuencia cardíaca por la conducción intrínscica y por catecolaminas y el volumen intravascular por la filtración glomerular y el balance de sodio.^{1,38}

Si hiciésemos, lo mismo, en relación a la resistencia vascular periférica debe admitirse que el ion calcio sirve para implementar el tono intrínscico de los vasos de resistencia, o arteriolas, vía su acción en la función y estabilización intracelular de la membrana celular.^{1,38}

Más aún, el ion ejerce un control directo sobre la reactividad vascular de estos mismos vasos.^{1,38} Tanto la síntesis como la liberación de sustancias humores que median reflejos cardiovasculares vasodilatadores y vasoconstrictores, son del mismo modo controlados por calcio.³⁸⁻³⁹

La habilidad de estas sustancias de efectuar la respuesta vascular apropiada es también dependiente de calcio.¹

Vasoconstrictores son renina, angiotensina II y norepinefrina y vasodilatadores son la paratohormona y el péptido vasoactivo intestinal.¹

El calcio influencia la unión de los compuestos humores a la membrana de la musculatura arteriolar lisa, y entonces transmite internamente la señal, vía el movimiento de calcio a través de los canales lentos y/o la liberación de calcio unido a la membrana, acción ionofórica.^{37-38,40}

La acción del calcio, también altera el sistema nervioso central, los riñones y las suprarrenales, los cuales son todos vitales y esenciales para la función cardiovascular normal.¹

Las anomalías reportadas, ligadas a la

CALCIO Y FISILOGIA CARDIOVASCULAR

hipertensión arterial sistémica son diversas y comprenden mucho de los órganos y mecanismos descritos, pero la fundamental sigue siendo una anormalmente elevada resistencia vascular periférica.¹ Tanto el tono vascular en reposo como la reactividad vascular están acentuadas en la hipertensión del humano y la experimental.¹

TRANSTORNOS DEL METABOLISMO DEL CALCIO ASOCIADOS A HIPERTENSION

En ambas hipertensiones, la humana y la experimental, un alterado metabolismo de calcio ha sido notado en una variedad de funciones orgánicas, parámetros bioquímicos y fracciones celulares.⁴¹⁻⁴³

Experimentalmente, el involucramiento celular-orgánico ha incluido: glóbulos rojos, adipocitos, enterocitos, músculo liso arteriolar, riñones y paratiroides.⁴¹⁻⁴³

Así, el eritrocito ha mostrado un aumento del contenido de calcio en su membrana, el adipocito una disminuída unión de calcio en su membrana y el enterocito, flujos de calcio anormales a través de la membrana.⁴¹⁻⁴³

En el laboratorio, el tejido vascular animal ha sido reportado de exhibir una aumentada permeabilidad de la membrana, alterada cinética de unión en la membrana celular y acumulación de calcio en fracciones subcelulares.⁴¹⁻⁴³ Todo esto podría resumirse en: disminuído contenido de fosfolípidos en la membrana, disminuído transporte de calcio sarcoplásmico, disminuído contenido de calcio mitocondrial y disminuído flujo de calcio mitocondrial.¹

También, un disminuído ingreso de calcio en el riñón y un aumentado egreso de calcio en los paratiroides ha sido encontrado.¹

Otros defectos renales incluyen: favorecida excreción urinaria de calcio, inhabilidad de disminuir la excreción urinaria de calcio cuando sometido a una dieta carente de calcio y una estimulación inadecuada para generar 3-5 adenosinmonofosfato cíclico urinario bajo condiciones de stress metabólico.⁴⁴

Disturbios del metabolismo de calcio, ligados a hipertensión humana, incluyen alteración del metabolismo renal y óseo.^{1,45-47}

Aumentada excreción urinaria de calcio y de adenosinmonofosfato cíclico, aumentado aclaramiento de fósforo y favorecida excreción de una carga de calcio agudamente administrada pueden ocurrir.^{1,45-47}

Trastornos óseos han sido implicados por la

aumentada prevalencia de hipertensión reportada en mujeres osteoporóticas.⁴⁷

Las alteraciones bioquímicas asociadas con el metabolismo cálcico, en hipertensión humana y experimental, son las siguientes: disminución del calcio iónico o libre aunque el calcio total esté normal.⁴⁸ Los valores de la paratohormona están elevados y las concentraciones séricas de fósforos están bajas.¹ Precursores de vitaminas D y el transporte intestinal de calcio han sido también anormales en la rata espontáneamente hipertensiva.^{49,50}

Los defectos celulares en el metabolismo del calcio que se han encontrado en ratas espontáneamente hipertensivas en relación con células musculares lisas de arteriolas son:

Aumentada permeabilidad de la membrana celular al calcio⁵¹, aumentado contenido de calcio en la membrana celular⁵², disminuída unión de calcio cuando es incubado con la membrana celular⁵³, incrementado contenido de calcio mitocondrial con retardada captación del calcio citosólico⁵⁴ y alterado contratransporte de calcio-sodio a través de la membrana.⁵⁵

Aúm más, la importancia funcional del trastorno de la homeostasis del calcio en la patogénesis de la hipertensión ha sido sugerido por observaciones epidemiológicas en humanos: disminuída ingesta de calcio^{56,57} y exposición ambiental,^{58,59} ambas, han sido asociadas con un incrementado riesgo de hipertensión.

Reducido consumo de calcio en la dieta es el patrón nutricional que más cercanamente sigue la demografía de la hipertensión en los Estados Unidos.⁶⁰ Varios reportes coinciden en que el consumo de calcio es reducido en sujetos con hipertensión esencial y que la exposición ambiental a calcio en varias áreas del mundo está correlacionada con hipertensión arterial y enfermedad hipertensiva cardiovascular.⁵⁶⁻⁵⁹

RELACION TEORICA DEL METABOLISMO DEL CALCIO E HIPERTENSION

Las vías metabólicas, por medio de las cuales una alterada homeostasis del calcio, produce un aumento de la tensión arterial permanecen en conjeturas.¹

La más simple interpretación, de los datos disponibles, sugiere que factores que reducen la exposición a calcio de la célula muscular arteriolar lisa o impiden al almacenamiento y movilización de calcio en la célula resultan en aumento de la resistencia periférica y una incrementada reactividad vacular.¹ En presencia

de uno o más de estos factores, la membrana celular de fibras musculares lisas arteriolares es menos estable, la permeabilidad para calcio esta aumentada, los canales lentos estan abiertos, y existen aumentados flujos transmembrana de calcio.¹

Como consecuencia el tono, la reactividad y de contractilidad del músculo liso son favorecidos o promovidos.¹

El calcio, como ya he señalado antes, juega roles importantes en la regulación de la función del músculo liso, no sólo por iniciar la contracción, sino además por estabilizar la membrana y reducir las cinéticas de interacción en la proteína contráctil.¹ Estos últimos mecanismos, son, esenciales para el mantenimiento de la fase de relajación del ciclo celular.¹

Una alteración genética, radicada en las cinéticas de unión de la membrana por calcio, la que haría al calcio menos facilmente desplazable, es un mecanismo que podría conllevar a disfunción vascular del músculo liso.¹ Tal anomalía es aparente en el espacio extracelular, de humanos y de animales de experimentación, con hipertensión, ya que el calcio sérico total, está normal, mientras que el calcio iónico está disminuído. Así pues, aumentada unión de calcio no ocurre en el espacio extracelular de un grupo de hipertensos humanos y animales.¹

Un segundo mecanismo patogenético, podría ser un defecto en el transporte del calcio a través de la membrana, el cuál podría alterar las cinéticas de la compartimentalización del calcio y por tanto adversamente afectar la función del músculo liso.¹ Más que un defecto metabólico hereditario, reducida, o disminuida ingesta de calcio, al depletar calcio de sus sitios de almacenamiento de membrana, podría efectivamente producir similares flujos de calcio.¹ Como consecuencia, la membrana de la célula muscular lisa es menos estable y el tono así como la reactividad vascular aumentan con una resultante elevación de la resistencia periférica.¹

¿QUE SABEMOS EN LA DECADA DEL 90?

1) Factor paratiroideo humano hipertensivo.

El Dr. Peter Pang, jefe del Departamento de Fisiología de la Universidad de Alberta, Edmonton, Canadá, notó que al añadir plasma de una rata hipertensa a una normotensa, resultaba en una retardada respuesta presora, demostrando así la presencia de un nuevo factor

hipertensivo.⁶¹ Esta sustancia única en su género, pues no se conoce ninguna con tal retardada respuesta, cuando se transfiere pasivamente por el suero, es sintetizada en las glándulas paratiroides ya que el trasplante de paratiroides de una rata espontáneamente hipertensa a una normotensa, la torna hipertensa y el trasplante contrario no surte ningún efecto.⁶¹

Esta sustancia es un péptido pequeño y está presente en el suero de 30 a 40% de hipertensos esenciales.⁶¹ Se presume que es probablemente similar al encontrado en modelos animales de hipertensión.⁶¹

Este factor es suprimido por una dieta rica en calcio al igual que por calcioantagonistas y es aumentado por una carga de sodio.⁶¹ La carga de sodio también aumenta la vitamina D.⁶¹

Existe una fuerte asociación entre este factor y los hipertensos con renina baja y sensibles a la sal.⁶¹

Es en estos sujetos, donde el factor paratiroideo humano hipertensivo alcanza mayores concentraciones séricas.⁶²

Se cree que este factor puede estimular la vitamina D y está inversamente relacionada a la actividad de la renina.⁶² El calcio citosólico libre, en eritrocitos, va acorde con la vitamina D.⁶²

2) Varios estudios mencionados por Resnick,⁶² entre ellos el de Buhler y Bolli, muestran que existe un aumento del calcio citosólico, libre, en plaquetas de hipertensos esenciales y mientras más elevados sea este calcio citosólico, más alta es la tensión arterial.

Otros estudios según Resnick,⁶² demuestran que a mayor concentración de calcio citosólico en eritrocitos, mas alta es la tensión arterial, mayor es la hipertrofia ventricular izquierda y mayor es la hiperinsulinemia.

Para muchos, Reaven,^{63,67} Levy,⁶⁴ Resnick⁶⁵ Ferranini,⁶⁶ Flack y Sowers⁶⁸ entre otros, la hipertensión esencial es una enfermedad metabólica donde prima un estado de resistencia a la insulina.⁶³⁻⁶⁸ Esto se caracteriza por hipersinsulinemia, por resistencia periférica a la insulina, la que conlleva a retención renal de Sodio, aumentada actividad simpática, aumento del trabajo del corazón, aumento de la resistencia vascular renal y de la resistencia arteriolar periférica. Además hay aumento de la agregación plaquetaria.⁶²

Todo esto debido al aumeanto de la concentración del calcio libre citosólico y hoy sabemos que la hiperglicemia per se aumenta los niveles del calcio citosólico creando por

supuesto una intrigante posibilidad.⁶²

Ademas el calcio citosólico aumenta por la ingesta excesiva de sodio al igual que la vitamina D.

⁶²Es probable que el factor paratiroideo hipertensivo pueda estimular la vitamina D⁶⁷ y sin dudas aumenta el calcio libre o citosólico⁶⁹

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mc Carron D A. Calcium in the pathogenesis and therapy of human hypertension. *Am J Med* 1985; 78(Sup 2b): 27
- 2.- Fourman P, Royer P, Levell M J, Morgan D B. Calcium metabolism and the bone. F A Davis Co, Philadelphia 1968
- 3.- Copp D H. Parathormone, calcitonin and calcium homeostasis. In *Mineral Metabolism*. Vol 3, Cl Comar, F Brouner (eds). Acad Press, New York 1966, pag 453
- 4.- Epstein F H. Calcium and the kidney. *Am J Med* 1968; 45: 700
- 5.- Besoins in Calcium. Rappprt d'un groupe d'experts F A O/ O M S. *Org Mond Santé. Rapp Tech* 230, 1962
- 6.- Symposium on human calcium requirements. *J Amer Med Ass* 1963; 185: 588
- 7.- Gordillo G. Electrolitos en Pediatria. Asociación de Médicos del Hospital Infantil de Mexico. Segunda edición 1975
- 8.- Schacter D. Vitamin D and the active transport of calcium by the small intestine. In *transfer of Calcium and Strontium across biological membranes*. New York Academic Press Inc 1963, p 197
- 9.- Wasserman R H, Taylor A N, Carradino R A, Kallfelz F A. Intestinal calcium absorption, vitamin D and a mucosal calcium-binding protein. *Proceedings of the VI European Calcification Symposium*. Citado por G Gordillo (7).
- 10.- Krane S M. Calcium, phosphate and magnesium. In the *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*. H. Rasmussen Editor. London, Pergammon Press Ltd. Citado pr G. Gordillo (7)
- 11.- Brouner F. Dynamics in function of calcium. In *Mineral Metabolism*. L C Comas y F Brouner Editors. New York Academy Press Inc 1964; 2: 342
- 12.- Wasserman R H, Carradino R A, Taylor A N. Vitamin D-dependent calcium-binding protein: Purification and some properties. *J Biol Chem* 1968; 243: 3978
- 13.- Wassermann R H, Taylor A N. Vitamin D-dependent calcium binding protein: Response to some physiological variables. *J Biol Chem* 1968; 243: 3987
- 14.- Wasserman R H, Taylor A N. Vitamin D-dependent calcium binding protein in chick intestinal mucosa. *Science* 1966; 152: 791
- 15.- De Luca H F y Suttie J W(eds). *The fat-soluble vitamins*. Madison University of Wisconsin Press 1970, pag 3.
- 16.- Avoli C V, Birges S T, Lee S W. Effects of prednisone in vitamin D metabolism in man. *J Clin Endocr* 1968;28: 1341
- 17.- Malm O J. Adaptation to alterations in calcium intake. In *transfer of calcium and strontium across biological membranes*. R H Wasserman ed. New York, Academic Press Inc. 1963 p 143
- 18.- Harrison H E, Lifshitz F, Blizzard R M. Comparison between crystalline dihydroxycholesterol and calciferol in patients requiring pharmacologic vitamin D therapy. *New Eng J of Med* 1967; 276: 894
- 19.- Lassiter W W, Gottschalk C W, Mylla M. Micropuncture study of renal tubular reabsorption of calcium in normal rodents. *Am J Physiol* 1963;204: 771
- 20.- Duarte C G, Watson J F. Calcium reabsorption in proximal tubule of the dog nephron. *Am J Physiol* 1963;212: 1355
- 21.- Schubert J, Lindenbaum A. Stability of alkaline earth organic acid complexes measured by ion exchange. *J Am Soc* 1962; 74: 3529
- 22.- Royer P, Mathieu H, Balsan S. El calcio en el niño. Editor Francisco Gasamajó, Barcelona. Citado por G Gordillo (7)
- 23.- Sherwood L M. Relative importance of parathyroid hormone and thyrocalcitonin in calcium homeostasis. *N Eng J Med* 1968;278: 663
- 24.- Beck J C, McGarry E E, Dyrenfuth I, Morgen R O, Bird E D, Vening E H. Primate growth hormone studies in man. *Metabolism* 1960; 9: 669
- 25.- Ardaillow R, Vuagnat P, Mulhaud G, Ricket G. Effects de la thyrocalcitonine sur l'excretion renale des phosphates, du calcium et les ions H⁺chez l'humaine. *Nephron* 1967; 4: 298
- 26.- Gudmondsson T V, MacIntyre I, Soliman H A. The isolation of thyrocalcitonin and a study of its effects in the rat. *Proc Roy Soc, London* 1966; b 164: 460
- 27.- Lrance S M, Brownell G L, Stanbyr J B, Corrigan H. Effect of thyroid disease on calcium metabolism in man. *J Clin Invest* 1956; 35: 874
- 28.- Gerhardt D, Schlesinger W. Uber die kalkand magnesia ausscheidung beim diabetes mellitus und ihre bezelung zur. *Auschieding abnormour sduren (acidose)*. *Arch Exper*

- Path U *Pharmakol* 1989; 42: 83
- 29.- Farguharson R F, Salter W T, Tibbets D H, Aub J C. Studies of Ca and P metabolism XII. The effect of the ingestion of acid-producing substances. *J Clin Invest* 1931;10: 221
- 30.- Lemann Jr, Litzow J R, Lennon E J. Studies of the mechanism by which chronic metabolic acidosis augments urinary calcium excretion in man. *J Clin Invest* 1967; 46: 1318
- 31.- Katz A M. Editorial, Calcio: aspectos clínicos y experimentales. *Triangulo* 1986; 24: 73
- 32.- Saville P D. Biochemistry and radiologic diagnosis of bone disease. *Radiologic Clinics of North America* 1970; 8(2)
- 33.- Toribara T Y, Terepka A R, Deway P A. The ultrafiltrable calcium pf human serum, I. Ultrafiltrable methods and normal values. *J Clin Invest* 1957; 36: 738
- 34.- Neuman W F, Neuman M W. The chemical dynamics of bone mineral. University of Chicago Press, Chicago 1958
- 35.- McLean P, Hastings A B. The state of calcium in the fluids of the body I. The conditions affecting the ionization of calcium. *J Biol Chem* 1935; 108: 285
- 36.- Epstein F H. Calcium and the kidney. *Am J Med* 1968; 45: 700
- 37.- Rasmussen H. Cellular calcium metabolism. *Ann Intern Med* 1983; 98: 809
- 38.- Kuriyama H, Yushi I, Suzuki H, et al. Factors modifying contraction-relaxation cycle in vascular smooth muscles. *Am J Physiol* 1982; 243: 641
- 39.- Cheung W Y. Calmodulin plays a pivotal role in cellular regulation. *Science* 1980; 207: 19
- 40.- Gagnon G, Regoli D, Rioux F. Studies on the mechanism of action of various vasodilators. *Br J Pharmacol* 1980; 70: 219
- 41.- McCarron D A, Yung N N, Ugoretz B A, et al. Disturbances of calcium metabolism in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 1981; 3: 1162
- 42.- McCarron D A. Calcium and magnesium nutrition in human hypertension. *Ann Intern Med* 1983; 98: 800
- 43.- Webb R C, Bohr D F. Mechanism of membrane stabilization by calcium in vascular smooth muscle. *Am J Physiol* 1978; 235: 227
- 44.- Grady J R, Dorow J, McCarron D A. Urinary calcium excretion and cAMP response of the spontaneously hypertensive rat to Ca²⁺ deprivation. *Clin Res* 1983; 31:330A
- 45.- Toraason M A, Wright G L. Transport of calcium by duodenum of spontaneously hypertensive rat. *Am J of Physiol* 1981; 241: G 344
- 46.- Scheld H, Miller D, Pape J, et al. Calcium and sodium transport and vitamin D metabolism in the spontaneously hypertensive rat. *J Clin Invest* 1984; 73: 980
- 47.- McCarron D A, Pingree P, Rubin R J, et al. Enhanced parathyroid function in essential hypertension: a homeostatic response to a urinary calcium leak. *Hypertension* 1980; 2: 162
- 48.- Strazzullo P, Nunziata V, Cirillo M, et al. Abnormalities of calcium metabolism in essential hypertension. *Clin Sci* 1983; 65: 137
- 49.- McCarron D A, Chesnut C H III, Cole C, et al. Blood pressure response to the pharmacologic management of osteoporosis (abstr). *Clin Res* 1981; 29: 274A
- 50.- McCarron D A. Low serum concentrations of ionized calcium in patients with hypertension. *N Eng J Med* 1982; 307: 226
- 51.- Noon J P, Rice P J, Baldessarini R J. Calcium leakage as a cause of the high resting tension in vascular smooth muscle from the spontaneously hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 1605
- 52.- Devynck M A, Pernollet M G, Nuñez A M, et al. Analysis of calcium handling in erythrocyte membranes of genetically hypertensive rats. *Hypertension* 1981; 3: 397
- 53.- Potnov Y V, Orlov S N, Pokudin N I. Decrease in calcium binding by the red blood cell membranes in spontaneously hypertensive rats and in essential hypertension. *Pflugers Arch* 1979; 379: 191
- 54.- Webb R C, Bhalla R C. Altered calcium sequestration by subcellular fractions of vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rats. *J Mol Cell Cardiol* 1976; 8: 651
- 55.- Bhalla R C, Webb R C, Singh D, et al. Calcium fluxes, calcium binding and cyclic adenosine 3, 5 monophosphate dependent protein kinase activity in the aorta of spontaneously hypertensive and Kyoto Wistar normotensive rats. *Mol Pharmacol* 1978; 14: 468
- 56.- Mulvany M J, Koarsgaard N, Nyborg N. Evidence that the increased calcium sensitivity of resistance vessels in spontaneously hypertensive rats is an intrinsic defect of the vascular smooth muscle. *Clin Exp Hypertens* 1981; 3: 749
- 57.- McCarron D A, Morris C D, Cole C. Dietary calcium in human hypertension. *Science* 1982; 217: 267
- 58.- Ackely S, Barret-Conner E, Suarez L. Dairy products, calcium and blood pressure. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 457

- 59.- Stitt F W, Crawford M D, Clayton D G, et al. Clinical and biochemical indicators of cardiovascular disease among men living in hard and soft water areas. *Lancet* 1973; 1: 122
- 60.- Belizan J M, Villar J. The relationship between calcium intake and edema-proteinuria, and hypertension-gestosis: an hypothesis. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2202
- 61.- Pang P. International Society of Hypertension Reporter. June 1990
- 62.- Resnick L. Simposio Satellite, 14va Reunión Científica de la Sociedad Internacional de Hipertensión. Madrid 1992
- 63.- Reaven G M, Hoffman B B. Hypertension as a disease of carbohydrate and lipoprotein metabolism. *Am J Med* 1989; 87 (Sup 6A): 2
- 64.- Levy J, Zemel M B, Sowers J R. Role of celular calcium metabolism in abnormal glucose metabolism and diabetic hypertension. *Am J Med* 1989; 87(Sup 6A): 7
- 65.- Resnick L M. Hypertension and abnormal glucose homeostasis. Possible role of ion metabolism. *Am J Med* 1989; 87(Sup 6A): 17
- 66.- Ferranini E, Haffener S M, Stern M P. Essential hypertension: an insulin-resistant state. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: 18
- 67.- Reaven G M. Insulin resistance, hyperinsulinemia and hypertriglyceridemia in the etiology and clinical course of hypertension. *Am J Med* 1991; 90(Sup 2A): 2
- 68.- Flack J M, Sowers J R. Epidemiologic and clinical aspects of insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Med* 1991; 91(Sup 1A): 119
- 69.- Ho M S. PHF and metabolic disease. Simposio satellite 14va reunión científica de la Sociedad Internacional de Hipertensión. Madrid 1992