

Parathormon a nadciśnienie tętnicze

PTH and arterial hypertension

Summary

Parathormon (PTH) has been recognized as a potential factor in the etiopathogenesis of essential hypertension. The higher prevalence of arterial hypertension in primary hyperparathyroidism (pHPT) than in the general population and higher serum PTH concentration in patients with essential hypertension are the only indirect evidence confirming this assumption. Infusion of PTH in man results in transient vasodilatation and increased urinary sodium excretion that gives evidence against its hypertensive effect. On the contrary, impaired endothelial function, proliferation of vascular smooth cells and heart hypertrophy may cause increase of blood pressure. Question concerning the role of PTH in the pathogenesis of arterial hypertension arises when excretory renal function, which is often impaired not only in patients with pHPT but also with arterial hypertension as a result of hypertensive nephropathy and ageing, is taken under consideration. It is important to remember about the negative consequences of long-term kidney exposition to increased PTH and serum calcium level in patients with pHPT. However, the role of PTH in the etiopathogenesis of arterial hypertension is still unclear, pHPT is undoubtedly associated with increased cardiovascular risk.

The aim of this critical review is to summarize current arguments concerning the relationship between PTH and arterial hypertension.

key words: parathormon, primary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, arterial hypertension

Arterial Hypertension 2008, vol. 12, no 4, pages 253–260.

Wstęp

Wzmózone wydzielanie parathormonu (PTH) przez komórki przytarczyc jest od wielu lat postrzegane jako czynnik hipertensynogeny. Pogląd ten opiera się jednak tylko na dowodach pośrednich, takich jak podwyższone stężenie PTH w surowicy u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym [1–8] i zwiększona częstość występowania nadciśnienia u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc (pHPT) [9–14]. Wątpliwości dotyczące udziału PTH w etiopatogenezie nadciśnienia powstają wówczas, jeśli w interpretacji wyników wymienionych badań uwzględni się również czynność wydalniczą nerek, która często jest upośledzona nie tylko u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc powikłaną wapnicą i/lub kamicą nerkową, ale również u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym [13]. Tym bardziej, że stwierdzenie prawidłowego stężenia kreatyniny w surowicy nie wyklucza umiarkowanego upośledzenia filtracji kłębuszkowej, która poprzez retencję fosforanów stymuluje wydzielanie PTH i przyczynia się do powstawania wtórnej nadczynności przytarczyc (tab. I) [15].

Częstość występowania wtórnej nadczynności przytarczyc o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu w populacji ogólnej jest znacznie większa niż się powszechnie uważa. Wraz z wiekiem wzrasta stężenie PTH w surowicy. Jednak nieznacznie podwyższone stężenie PTH w surowicy nie jest najczęściej objawem pHPT, ale następstwem fizjologicznego procesu starzenia się organizmu. Istotny jest wpływ starzenia się organizmu na czynność wydalniczą nerek, która stopniowo się pogarsza, prowadząc w konsekwencji do upośledzenia natriurezy ciśnieniowej i wzrostu ciśnienia tętniczego. Jest to jeden z patomechanizmów wieloczynnikowej etiopatogenezy nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku.

Celem niniejszego, krytycznego przeglądu literatury jest omówienie aktualnego stanu wiedzy na temat roli PTH w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Jerzy Chudek
Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Francuska 20–24, 40–027 Katowice
tel.: (032) 255–26–95, faks: (032) 255–37–26
e-mail: chj@poczta.fm



Copyright © 2008 Via Medica, ISSN 1428–5851

Tabela I. Częstość nadciśnienia tętniczego u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc oraz średnie stężenie kreatyniny w surowicy chorych z nadciśnieniem tętniczym

Table I. Frequency of arterial hypertension in patients with primary hyperparathyroidism and mean serum creatinine level in hypertensive patients

Źródło	Odsetek chorych na pHPT z HA (%)	Średnia wartość kreatyniny [$\mu\text{mol/l}$]
Hellstrom i wsp. [16]	49	Brak danych
George i wsp. [17]	20	Brak danych
Nikkilä i wsp. [9]	36,1	95,9 \pm 30,9*
Broulik i wsp. [11]	29	101,5 \pm 4,2
Jones i wsp. [18]	29	146 \pm 94
Maheswaran i wsp. [19]	54,8	118 \pm 15

*średnia wartość kreatyniny w surowicy dla całej grupy obejmującej również chorych bez nadciśnienia tętniczego

Parathormon — hormon o działaniu naczyniorozkurczowym

Parathormon (PTH) jest 84-aminokwasowym polipeptydem produkowanym przez komórki główne przytarczyc posiadające receptor błonowy dla wapnia. Jest on kluczowym regulatorem gospodarki wapniowo-fosforanowej poprzez wpływ na resorpcję zwrotną wapnia i fosforanów w cewkach nerkowych, hydroksylację witaminy D₃ oraz resorpcję i osteogenezę kostną. W warunkach fizjologicznych ujemne sprzężenie zwrotne pomiędzy stężeniem wapnia zjonizowanego w osoczu oraz syntezą i wydzielaniem PTH zapewnia utrzymanie stabilnego stężenia wapnia w przestrzeni pozakomórkowej organizmu. Drugim mechanizmem regulacji syntezy PTH jest bezpośredni hamujący wpływ witaminy D.

Okres półtrwania PTH (1–84) w krążeniu wynosi zaledwie 2–4 minuty. Jest on inaktywowany głównie przez nerki i wątrobę. W formie aktywnej występuje jako cząsteczka PTH posiadająca N-końcowy fragment łańcucha polipeptydowego, który pobudza receptor dla PTH typu 1. Receptory te znajdują się nie tylko na osteoblastach i komórkach nabłonka cewek nerkowych nefronu, ale także komórkach endotelialnych, mięśniach gładkich naczyń, kardiomiocytach, komórkach mięśni szkieletowych, w mózgu, nadnerczach, pęcherzu moczowym, wątrobie, płucach oraz jelicie [20–25].

Bezpośredni wpływ PTH na funkcję śródbłonna naczyń był przedmiotem licznych badań na modelach zwierzęcych. Obniżenia ciśnienia tętniczego po paratyreoidektomii nie obserwowano u szczu-

rów z prawidłowym ciśnieniem [26]. Jedyne u szczurów samoistnie rozwijających nadciśnienie (SHR, *spontaneously hypertensive rats*) paratyreoidektomia powodowała obniżenie ciśnienia tętniczego, a obserwowany spadek nie był zależny od zmiany wrażliwości naczyniowej na noradrenalinę i wazopresynę [26]. Schleiffer i wsp. powiązali spadek ciśnienia tętniczego u szczurów po paratyreoidektomii ze zwiększeniem uwalniania endogenego tlenku azotu przez śródbłonek [27, 28]. Również Kosch i wsp. donoszą o poprawie czynności śródbłonna tętnicy ramiennej mierzonej jako FMD (*brachial flow-mediated vasodilation*) po 6 miesiącach od skutecznego zabiegu paratyreoidektomii (wzrost z 4,7 \pm 1,2 do 16,7 \pm 3,0%, $p < 0,01$). Poprawa FMD nie wiązała się jednak z obniżeniem ciśnienia tętniczego. Nie wiadomo, czy poprawa czynności śródbłonna była następstwem normalizacji stężenia PTH w surowicy, czy też wyrównania innych zaburzeń metabolicznych typowych dla pHPT (hiperkalcemia, hipofosfatemia) [29, 30].

Dla zrozumienia działania PTH istotne są wyniki badań eksperymentalnych oceniających skutki patofizjologiczne podaży PTH, zwłaszcza u ludzi. Dożylna podaż PTH(1–34) wywołuje krótkotrwałe rozkurcz łożyska tętniczego oraz obniżenie ciśnienia tętniczego [31]. U pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym oraz osób zdrowych Jespersen i wsp. [31] zastosowali 120-minutowy wlew PTH(1–34), utrzymując jednocześnie stałe stężenie wapnia w surowicy, oceniali takie parametry jak: ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca, filtracja kłębuszkowa (GFR, *glomerular filtration rate*), nerkowy przepływ krwi, wydalanie sodu z moczem oraz zmiany w zakresie układów hormonalnych uczestniczących w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Obniżenie wartości ciśnienia tętniczego odnotowano jedynie w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, natomiast w grupie kontrolnej ciśnienie utrzymywało się na stałym poziomie. W obu badanych grupach stwierdzono podobny wzrost częstości akcji serca, wartości GFR oraz nerkowego przepływu krwi. Wydalanie sodu z moczem ulegało również zwiększeniu w obu grupach, z większym nasileniem w grupie pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Autorzy tłumaczą ten fakt głównie zmniejszeniem cewkowej resorpcji zwrotnej sodu spowodowanej konkurencją między jonami wapnia i sodu o transport zwrotny w cewce proksymalnej. Natriuretyczne działanie PTH jest kolejnym dowodem przeciwko hipertensyngennemu działaniu tego hormonu.

W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że PTH stymuluje wydzielanie aldosteronu [32, 33]. Również u osób zdrowych dożylny wlew PTH powoduje wzrost stężenia reniny i aldosteronu w surowicy [31]. Wzrost wydzielania aldosteronu nie jest jednak na tyle znaczący, aby zahamować natriuretyczne działanie PTH. U chorych z nadciśnieniem tętniczym wzrost uwalniania aldosteronu nie jest zauważalny, co można tłumaczyć zjawiskiem *down-regulation* związanym z przewlekłym nieznacznie podwyższonym stężeniem PTH w surowicy. Nie wpływa on natomiast na stężenie innych aktywnych naczyniowo hormonów (endoteliny 1, noradrenaliny, ANP) [31].

Kolejnym postulowanym działaniem PTH w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego jest stymulacja proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń. Jiang i wsp. w swoim badaniu na modelu zwierzęcym wykazali, że PTHrP i PTH hamują prawidłową syntezę DNA komórek mięśni gładkich naczyń i powodują wzrost wewnątrzkomórkowego cAMP, który odpowiada również za działanie wazorelaksacyjne hormonu [34]. Jednakże dłuższa ekspozycja na podwyższone stężenie PTH powoduje „homologiczne uniewrażliwienie” komórek mięśni gładkich naczyń i efekt odwrotny do pierwotnego [35]. Powyższych wyników przemawiających za stymulującym wpływem PTH na komórki mięśni gładkich naczyń nie potwierdzono w badaniu przeprowadzonym na populacji ludzkiej [36].

Zależności pomiędzy stężeniem PTH w surowicy i ciśnieniem tętniczym nie potwierdzono również w analizach statystycznych. W modelu wielokrotnej regresji liniowej zastosowanym w grupie 946 pacjentów z nieleczonym farmakologicznie nadciśnieniem tętniczym [37] nie potwierdzono jednoznacznie zależności pomiędzy PTH oraz ciśnieniem tętniczym. U kobiet wykazano istotną statystycznie, niezależną od BMI i wieku, dodatnią zależność pomiędzy stężeniem PTH w surowicy a ciśnieniem skurczowym, jak i rozkurczowym. W przypadku mężczyzn nie znaleziono takiej zależności. Nie stwierdzono ponadto zależności pomiędzy stężeniem wapnia zjonizowanego w osoczu a ciśnieniem ani u kobiet, ani u mężczyzn. Potwierdzeniem wiarygodności tego badania jest zachowana fizjologiczna korelacja ujemna pomiędzy stężeniem wapnia zjonizowanego w osoczu (zakres prawidłowy) a stężeniem PTH w surowicy, oraz dodatnia korelacja między wiekiem a stężeniem PTH w surowicy, która również odzwierciedla proces starzenia się nerek — obniżania się wraz z wiekiem GFR [37].

Podwyższone stężenie PTH u chorych z nadciśnieniem pierwotnym

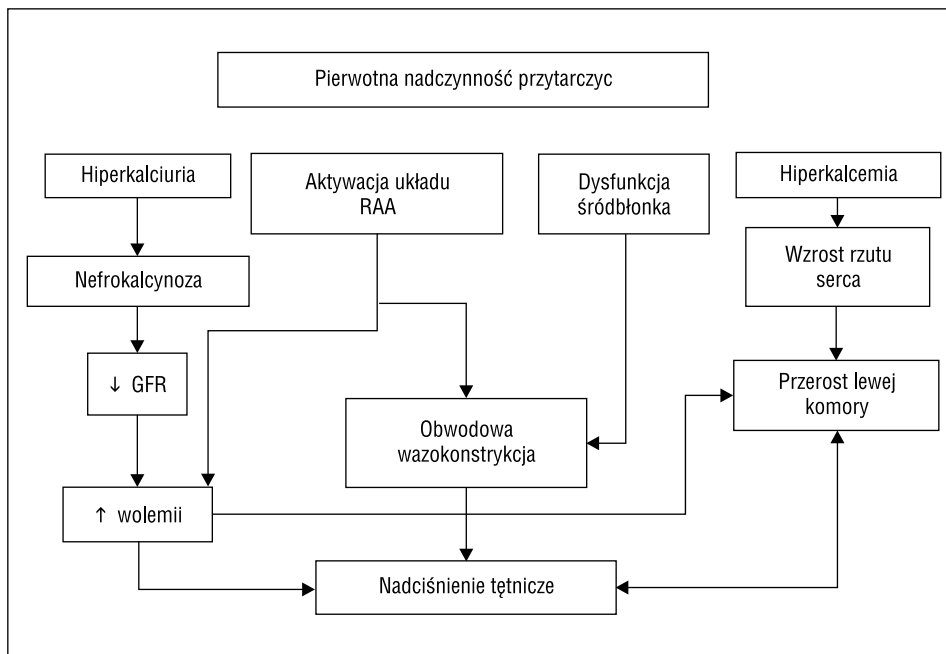
W wielu badaniach przeprowadzonych u chorych z nadciśnieniem pierwotnym stwierdzono nieznacznie podwyższone stężenie PTH w surowicy [1–6]. Przyczyna tego zaburzenia pozostawała niejasna aż do połowy lat 90. XX wieku, kiedy to wzrost stężenia PTH w surowicy powiązano z nieznacznie obniżoną GFR, a nie jak wcześniej podejrzewano — z kompensacją hiperkalciurii występującej u chorych z nadciśnieniem tętniczym [4, 5, 38, 39].

Tym samym przyczyną podwyższonego stężenia PTH w surowicy, podobnie jak we wczesnych stadiach przewlekłych chorób nerek, jest kompensacyjnie (wtórnie) zwiększona czynność przytarczyc spowodowana głównie retencją fosforanów, obniżonym stężeniem wapnia zjonizowanego oraz kumulacja w krążeniu nieaktywnych biologicznie karboksylowych fragmentów cząsteczki PTH. Te polipeptydowe fragmenty podwyższają mierzone za pomocą powszechnie stosowanych zestawów komercyjnych stężenie PTH w surowicy.

Potwierdzeniem hipotezy zakładającej przewlekłą stymulację i rozrost przytarczyc u chorych z nadciśnieniem pierwotnym jest zwiększenie rezerwy wydzielniczej przytarczyc. Hipokalcemia wywołana przez kontrolowany wlew kompleksującego jony wapnia wersenianu sodu [40] była przyczyną większego wzrostu stężenia PTH w surowicy u chorych z nadciśnieniem tętniczym niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 150 ± 58 pg/ml i 130 ± 32 pg/ml). Potwierdzeniem tej hipotezy jest również rozrost przytarczyc u szczurów z nadciśnieniem tętniczym — SHR [41, 42]. Uzyskane wyniki mogą również sugerować wzrost oporności tkanek obwodowych na działanie PTH u tych chorych.

Pierwotna nadczynność przytarczyc jako przyczyna nadciśnienia miąższowo-nerkowego

Poza wątpliwym, bezpośrednim wpływem PTH na indukcję nadciśnienia tętniczego należy zwrócić uwagę na niewątpliwie niekorzystny wpływ przewlekłej ekspozycji nerek na zwiększone stężenie PTH i wapnia w surowicy u pacjentów z pHPT. Długotrwała hiperkalciuria u chorych z zaawansowaną pHPT prowadzi do kamicy oraz wapnicy nerkowej wraz z uszkodzeniem funkcji wydalniczej nerek wyrażonej zróżnicowanym obniżeniem wartości GFR [15, 43, 44] (ryc. 1). Tym sa-



Rycina 1. Etiopatogeneza nadciśnienia tętniczego w przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc
Figure 1. Etiopathogenesis of arterial hypertension in primary hyperparathyroidism

mym zwiększona częstość występowania nadciśnienia tętniczego u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc, podobnie jak u pacjentów z pierwotną kamicą nerkową, miałyby charakter mięszowonerkowy (tab. I).

Yamashita i wsp. stwierdzili upośledzenie czynności wydalniczej nerek (GFR < 70 ml/min) u 37 ze 141 chorych (26%) z potwierdzoną badaniem histopatologicznym pHPT [44]. W grupie chorych z obniżonym GFR autorzy ci stwierdzili między innymi znamienne wyższą (46% vs. 19%; $p < 0,005$) częstość występowania nadciśnienia tętniczego. Jednocześnie wykazano, iż gorsza czynność wydalnicza nerek również wiązała się ze starszym wiekiem chorych (różnica pomiędzy grupą z prawidłową i upośledzoną czynnością wydalniczą wynosiła 9 lat) oraz większym nasileniem hiperkalcemii.

Również Sancho i wsp., analizując zmiany ciśnienia tętniczego po paratyreoidektomii u chorych z pHPT, podaje w wątpliwość bezpośredni wpływ PTH na ciśnienie tętnicze. Wartości ciśnienia tętniczego powyżej 160/90 mm Hg (stare kryterium rozpoznania nadciśnienia) przed paratyreoidektomią stwierdzono u 21,8% chorych. U żadnego z pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego po zabiegu paratyreoidektomii nie stwierdzono normalizacji ciśnienia, natomiast w przypadku aż 32% pacjentów dotychczas z prawidłowymi wartościami ciśnienia rozwinęło się nadciśnienie. Zauważono, że pacjenci z nadciśnieniem przed za-

biegiem operacyjnym, jak i ci, u których rozwinęło się nadciśnienie dopiero po paratyreoidektomii, charakteryzowali się istotnie niższą wartością GFR. Stąd też nie jest bezzasadna hipoteza, że nadciśnienie tętnicze u pacjentów z pHPT może być czynnikiem zwiększającym ryzyko pogorszenia funkcji nerek po zabiegu paratyreoidektomii [13].

Zabieg paratyreoidektomii u chorych z trzeciorzędową nadczynnością przytarczyc po przeszczepieniu nerki wydaje się przynosić przynajmniej przejściowe obniżenie ciśnienia tętniczego. Evnepeol i wsp., obserwując przez 6 miesięcy po zabiegu paratyreoidektomii 32 pacjentów z dobrą czynnością przeszczepionej nerki, zaobserwowali znamienne spadki zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (SBP $149,9 \pm 19,3$ mm Hg vs. $141,7 \pm 13,5$ mm Hg, DBP $85,6 \pm 9,9$ mm Hg vs. $81,9 \pm 7,2$ mm Hg) z towarzyszącym pogorszeniem GFR u 65,6% pacjentów [45] (tab. II). Dłuższe obserwacje chorych z trzeciorzędową nadczynnością przytarczyc po paratyreoidektomii wskazują jednak na tylko przejściową poprawę kontroli ciśnienia tętniczego, zwłaszcza we wczesnym okresie pooperacyjnym [44, 45]. Brak długotrwałego efektu hipotensyjnego po paratyreoidektomii może być również konsekwencją zwiększonej sztywności naczyń (zmiany miażdżycowe, przebudowa warstwy mięśniowej tętnic) u chorych z wieloletnim wywiadem nadciśnienia tętniczego (tab. II).

Tabela II. Wpływ paratyreoidektomii na ciśnienie tętnicze u chorych z pierwotną i trzeciorzędową nadczynnością przytarczyc

Table II. Influence of parathyroidectomy on blood pressure in patients with primary and tertiary hyperparathyroidism

Zmiana ciśnienia tętniczego	6 miesięcy po PTx	> 6 miesięcy po PTx
Obniżenie	Evenepoel i wsp. [45]	
Bez zmian	Rostaing i wsp. [46] Piovesan i wsp. [48] Pajda i wsp. [47]	Pajda i wsp. [47]
Wzrost		Sancho i wsp. [13]

*rozpoznano nadciśnienie tętnicze u 14 pacjentów z prawidłowym ciśnieniem przed PTx; badanie nie zawiera informacji o zmianach wartości ciśnienia u pacjentów z rozpoznanym nadciśnieniem przed PTx, choć żadnego z nich po PTx nie zakwalifikowano do grupy pacjentów z prawidłowym ciśnieniem

Pierwotna nadczynność jako czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego

Niezależnie od dyskusyjnej roli PTH w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego, pHPT wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [49–51]. Jest to związane z kalcyfikacją ściany naczyniowej i mięśnia sercowego, częstszym występowaniem arytmii i przerostu lewej komory serca [52, 53]. Pierwotna nadczynność przytarczyc wiąże się ze zwiększoną sztywnością tętnic ocenianą jako AIx (*augmentation index*) [54] — niezależnym wskaźnikiem ryzyka wczesnej choroby naczyń wieńcowych [55]. Zwiększona sztywność naczyń może również powodować wzrost wartości ciśnienia tętniczego. Rubin i wsp. wykazali, że u pacjentów z łagodną pHPT współczynnik AIx koreluje ze stężeniem PTH w surowicy krwi ($r = +0,42$; $p < 0,05$) i stopniem mineralizacji tkanki kostnej ($r = -0,33$; $p < 0,05$), a także, że pHPT jest niezależnym czynnikiem silniej wpływającym na zwiększenie współczynnika AIx niż wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej i cukrzyca typu 2 [56].

Piovesan i wsp. [48] porównali częstość występowania przerostu lewej komory u 43 chorych z pHPT i równoliczną grupą pacjentów z prawidłowymi stężeniami wapnia w surowicy. W każdej z grup połowę stanowili chorzy z nadciśnieniem tętniczym. Badanie echokardiograficzne wykazało wyższą o 86% częstość przerostu lewej komory serca u pacjentów z pHPT (65,1% vs. 34,8%). Spośród badanych z pHPT i nadciśnieniem przerost lewej komory stwierdzono u wszystkich badanych, podczas gdy wśród pacjentów z prawidłowym stężeniem wapnia i nadciśnieniem odsetek ten wyniósł zaledwie 57%. Przyczyną

często (> 60%) występującego w pHPT przerostu lewej komory serca jest nie tylko nadciśnienie tętnicze, ale prawdopodobnie również bezpośrednie działanie wysokich stężeń PTH w surowicy na kardiomiocyty [48, 57, 58]. Dowodów dostarczają badania przeprowadzone *in vitro*. Zarówno PTH(1–34) i PTH(28–48) powodowały wzrost syntezy białek, a tym samym przerost komórek wyizolowanych szczurzych kardiomiocytów [59]. Również doniesienia kliniczne sugerują wielokierunkowy wpływ PTH na komórki mięśnia sercowego obejmujący — poza stymulacją przerostu — również działanie inotropowe i chronotropowe dodatnie [24, 60–62].

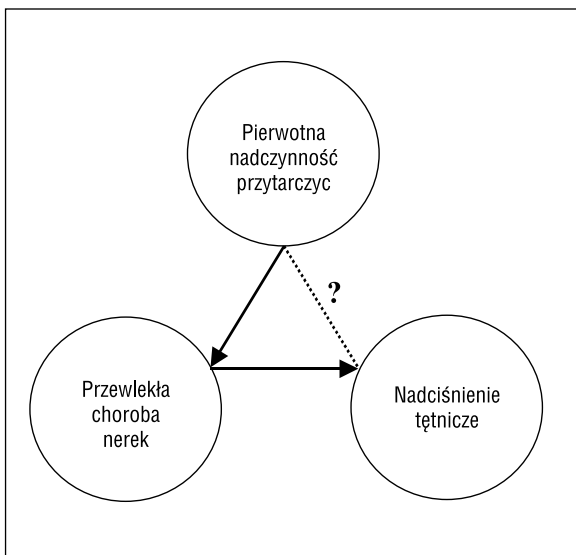
Na uwagę zasługuje obserwacja niezwiązanej ze zmianami ciśnienia tętniczego regresji przerostu mięśnia sercowego w okresie 6 miesięcy po paratyreoidektomii [48]. Fakt ten wydaje się potwierdzać stymulujące przerost kardiomiocytów działanie PTH oraz sugeruje, że przerost ten może być odwracalny. Regresja przerostu mięśnia lewej komory może być również związana ze zmniejszeniem sztywności ściany naczyniowej tętnic [48]. Spostrzeżenie to wymaga weryfikacji podczas dłuższej obserwacji większej grupy chorych.

Hipotetyczny czynnik nadciśnieniorodny

Na początku lat 90. XX wieku na podstawie badań eksperymentalnych wysunięto hipotezę o istnieniu wydzielanego przez przytarczycy niezidentyfikowanego czynnika o działaniu nadciśnieniorodnym — PHF (*parathyroid hypertensive factor*) [63, 64]. Mechanizm działania owego czynnika miałby się opierać na stymulacji wychwytu i wroście wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia w komórkach mięśni gładkich naczyń. Warto jednak zaznaczyć, że czynnik ten nie został do tej pory wyizolowany.

Podsumowanie

Częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc jest najprawdopodobniej związane z uszkodzeniem funkcji nerek w przebiegu kamicy i wapnicy nerkowej związanej z towarzyszącą chorobie hiperkalcurią. Nie zebrano dotychczas przekonujących dowodów wskazujących na bezpośrednie hipertensynogenne działanie PTH (ryc. 2). Istnieją natomiast przesłanki wskazujące na niekorzystny wpływ PTH na mięsień sercowy i elastyczność ściany naczyniowej.



Rycina 2. Rola upośledzonej funkcji nerek na rozwój nadciśnienia tętniczego w przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc

Figure 2. Role of renal dysfunction on development of arterial hypertension in primary hyperparathyroidism

Streszczenie

Parathormon (PTH) jest od wielu lat postrzegany jako potencjalny czynnik hipertensynogeny. Pogląd ten opiera się jednak tylko na dowodach pośrednich, takich jak podwyższone stężenie PTH w surowicy u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym oraz zwiększona częstość występowania nadciśnienia tętniczego u pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc (pHPT). Parenteralne podanie PTH powoduje krótkotrwały rozkurcz naczyń oraz wzrost natriurezy, co przemawia przeciwko udziałowi PTH w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Wpływ PTH na ciśnienie tętnicze może być następstwem pogorszenia funkcji śródbłonna naczyń, proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń oraz przerostu mięśnia sercowego. Wątpliwości dotyczące udziału PTH w etiopatogenezie nadciśnienia pierwotnego powstają przy uwzględnieniu czynności wydalniczej nerek, która często jest upośledzona nie tylko u chorych z pHPT, ale również u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym związanym z nefropatią nadciśnieniową i starzeniem się organizmu. Należy więc zwrócić szczególną uwagę na niewątpliwie niekorzystny wpływ przewlekłej ekspozycji nerek na zwiększone stężenie PTH i wapnia w surowicy u pacjentów z pHPT. Niezależnie od nieudowodnionej roli PTH w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego, pHPT wiąże się niewątpliwie ze zwiększonym ryzykiem schorzeń sercowo-naczyniowych.

Celem niniejszego, krytycznego przeglądu literatury jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat zależności pomiędzy PTH a nadciśnieniem tętniczym.

słowa kluczowe: parathormon, pierwotna nadczynność przytarczyc, paratyreoidektomia, nadciśnienie tętnicze
Nadciśnienie Tętnicze 2008, tom 12, nr 4, strony 253–260.

Piśmiennictwo

1. Morfis L., Smerdely P., Howes L.G. Relationship between serum parathyroid hormone levels in the elderly and 24 h ambulatory blood pressures. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1271–1276.
2. St John A., Dick I., Hoad K. i wsp. Relationship between calcitrophic hormones and blood pressure in elderly subjects. *Eur. J. Endocrinol.* 1994; 130: 446–450.
3. Young E.W., McCarron D.A., Morris C.D. Calcium regulating hormones in essential hypertension. Importance of gender. *Am. J. Hypertens.* 1990; 3: 161–166.
4. McCarron D.A., Pingree P.A., Rubin R.J. i wsp. Enhanced parathyroid function in essential hypertension: a homeostatic response to a urinary calcium leak. *Hypertension* 1980; 2: 162–168.
5. Strazzullo P., Nunziata V., Cirillo M. i wsp. Abnormalities of calcium metabolism in essential hypertension. *Clin. Sci.* 1983; 65: 137–141.
6. Grobbee D.E., Hackeng W.H., Birkenhager J.C. i wsp. Raised plasma intact parathyroid hormone concentrations in young people with mildly raised blood pressure. *Br. Med. J.* 1988; 296: 814–816.
7. Nakamura T., Ichikawa S., Sakamaki T. i wsp. Effect of saline infusion on urinary calcium excretion in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1991; 4: 113–118.
8. Papagalanis N.D., Skopelitis P., Kourti A. i wsp. Urine calcium excretion, nephrogenous cyclic-adenosine monophosphate and serum parathyroid hormone levels in patients with essential hypertension. *Nephron* 1991; 59: 226–231.
9. Nikkila M.T., Saariisto J.J., Koivula T.A. Clinical and biochemical features in primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1989; 105: 148–153.
10. Rapado A. Arterial hypertension and primary hyperparathyroidism. Incidence and follow-up after parathyroidectomy. *Am. J. Nephrol.* 1986; 6: 49–50.
11. Broulik P.D., Horky K., Pacovsky V. Blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1985; 86: 346–352.
12. Maheswaran R., Beevers D.G. Clinical correlates in parathyroid hypertension. *J. Hypertens. Suppl.* 1989; 7: 190–191.
13. Sancho J.J., Rouco J., Riera-Vidal R. i wsp. Long-term effects of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism on arterial hypertension. *World J. Surg.* 1992; 16: 732–735.
14. Lafferty F.W. Primary hyperparathyroidism. Changing clinical spectrum, prevalence of hypertension, and discriminant analysis of laboratory tests. *Arch. Intern. Med.* 1981; 141: 1761–1766.
15. Hedback G., Oden A. Death risk factor analysis in primary hyperparathyroidism. *Eur. J. Clin. Invest.* 1998; 28: 1011–1018.
16. Hellstrom J., Birke G., Edvall C.A. Hypertension in hyperparathyroidism. *Br. J. Urol.* 1958; 30: 13–24.
17. George J.M., Rabson A.S., Ketcham A. i wsp. Calcereous renal disease and hyperparathyroidism. *Q. J. Med.* 1965; 34: 291–301.

18. Jones D.B., Jones J.H., Lloyd H.J. i wsp. Changes in blood pressure and renal function after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Postgrad. Med. J.* 1983; 59: 350–353.
19. Maheswaran R., Beevers D.G. Clinical correlates in parathyroid hypertension. *J. Hypertens. Suppl.* 1989; 7: 190–191.
20. Nichols G.A., Metz M.A., Cline W.H. Jr. Endothelium independent linkage of parathyroid hormone receptors of rat vascular tissue with increased adenosine 3'5'-monophosphate and relaxation of vascular smooth muscle. *Endocrinology* 1986; 19: 349–356.
21. Jiang B., Morimoto S., Yang J. i wsp. Expression of parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein receptor in vascular endothelial cells. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31: 142–144.
22. Hanson A.S., Linas S.L. Parathyroid hormone/adenylate cyclase coupling in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1994; 23: 468–475.
23. Schluter K.D., Weber M., Piper H.M. Parathyroid hormone induces protein kinase C but not adenylate cyclase in adult cardiomyocytes and regulates cyclic AMP levels via protein kinase C-dependent phosphodiesterase activity. *Biochem. J.* 1995; 310: 439–444.
24. Shimoyama M., Ogino K., Furuse Y. i wsp. Signaling pathway and chronotropic action of parathyroid hormone in isolated perfused rat heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001; 38: 491–499.
25. Urena P., Kong X.F., Abou-Samra A.B. i wsp. Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acids are widely distributed in rat tissues. *Endocrinology* 1993; 133: 617–623.
26. Więcek A., Kuczera M., Ganten U. i wsp. Influence of parathyroidectomy on blood pressure and vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Hypertens.* 1989; 11: 1515–1533.
27. Schleiffer R., Pernot F., Jones R. Endothelium is a target organ of parathyroid secretions in genetic hypertensive rats. *Horm. Metab. Res.* 1995; 27: 16–18.
28. Schleiffer R., Xue H., McCarron D.A. i wsp. Effect of chronic and subacute parathyroidectomy on blood pressure and resistance artery contractility in the spontaneously hypertensive rat. *J. Hypertens.* 1993; 11: 709–716.
29. Kosch M., Hausberg M., Vormbrock K. i wsp. Impaired flow-mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. *Cardiovasc. Res.* 2000; 47: 813–818.
30. Kosch M., Hausberg M., Barenbrock M., i wsp. Arterial distensibility and pulse wave velocity in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Clin. Nephrol.* 2001; 55: 303–308.
31. Jespersen B., Randlov A., Abrahamsen J. i wsp. Effects of PTH(1–34) on blood pressure, renal function, and hormones in essential hypertension: the altered pattern of reactivity may counteract raised blood pressure. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 1356–1367.
32. Olgaard K., Lewin E., Bro S. i wsp. Enhancement of the stimulatory effect of calcium on aldosterone secretion by parathyroid hormone. *Miner. Electrolyte Metab.* 1994; 20: 309–314.
33. Isales C.M., Barrett P.Q., Brines M. i wsp. Parathyroid hormone modulates angiotensin II-induced aldosterone secretion from the adrenal glomerulosa cell. *Endocrinology* 1991; 129: 489–495.
34. Jiang B., Morimoto S., Fukuo K. i wsp. Role of parathyroid hormone-related protein in the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Miner. Electrolyte Metab.* 1995; 21: 157–160.
35. Nyby M.D., Hino T., Berger M.E. i wsp. Desensitization of vascular tissue to parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein. *Endocrinology* 1995; 136: 2497–2504.
36. Chadwick D.R., Harrison B.J., Chan P., Chong L. i wsp. Vasoactive and proliferative effects of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide on human vascular smooth muscle. *Br. J. Surg.* 2000; 87: 1529–1533.
37. Jorde R., Bonna K.H., Sundsfjord J. Population based study on serum ionised calcium, serum parathyroid hormone, and blood pressure. The Tromso study. *Eur. J. Endocrinol.* 1999; 141: 350–357.
38. Young E.W., Morris C.D., McCarron D.A.Y. Urinary calcium excretion in essential hypertension. *J. Lab. Clin. Med.* 1992; 120: 624–632.
39. Strazzullo P., Galletti F., Cirillo M. i wsp. Altered extracellular calcium homeostasis in essential hypertension: a consequence of abnormal cell calcium handling. *Clin. Sci. (Lond.)* 1986; 71: 239–244.
40. Young E.W., Morris C.D., Holcomb S. i wsp. Regulation of parathyroid hormone and vitamin D in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 957–964.
41. Merke J., Lucas P.A., Szabo A. i wsp. Hyperparathyroidism and abnormal calcitriol metabolism in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 1989; 13: 233–242.
42. Rybczyńska A., Boblewski K., Lehmann A. i wsp. Calcimimetic NPS R-568 induces hypotensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 364–371.
43. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *J. Bone Miner. Res.* 2002; 17: 87–94.
44. Yamashita H., Noguchi S., Uchino S. i wsp. Influence of renal function on clinico-pathological features of primary hyperparathyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 148: 597–602.
45. Evenepoel P., Claes K., Kuypers D. i wsp. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1714–1720.
46. Rostaing L., Moreau-Gaudry X., Baron E. i wsp. Changes in blood pressure and renal function following subtotal parathyroidectomy in renal transplant patients presenting with persistent hypercalcemic hyperparathyroidism. *Clin. Nephrol.* 1997; 47: 248–255.
47. Pajda M., Matug A., Widlak M. i wsp. Influence of parathyroidectomy on blood pressure and function of the transplanted kidney in patients with tertiary hyperparathyroidism. *Ann. Transplant.* 2006; 11: 11–15.
48. Piovesan A., Molineri N., Casasso F. i wsp. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin. Endocrinol.* 1999; 50: 321–328.
49. Roberts W.C., Waller B.F. Effect of chronic hypercalcemia on the heart. An analysis of 18 necropsy patients. *Am. J. Med.* 1981; 71: 371–384.
50. Herrmann G., Hehrmann R., Scholz H.C. Parathyroid hormone in coronary artery disease—results of a prospective study. *J. Endocrinol. Invest.* 1986; 9: 265–271.
51. Andersson P., Rydberg E., Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease — a review. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1776–1787.
52. Clemens T.L., Broadus A.E. Physiologic actions of PTH and PTHrp. *New York, Academic* 2001; 261–273.
53. Garcia de la Torre N., Wass J.A., Turner H.E. Parathyroid adenomas and cardiovascular risk. *Endocr. Relat. Cancer* 2003; 10: 309–322.

54. Smith J.C., Page M.D., John R. i wsp. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 3513–3514.
55. Weber T., Auer J., O'Rourke M.F. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109: 184–189.
56. Rubin M.R., Maurer M.S., McMahon D.J. i wsp. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 3326–3330.
57. Dominiczak A.F., Lyall F., Morton J.J. Blood pressure, left ventricular mass and intracellular calcium in primary hyperparathyroidism. *Clin. Sci. (Lond.)* 1990; 78: 127–132.
58. Stefanelli T., Abela C., Frank H. i wsp. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 106–112.
59. Schluter K.D., Piper H.M. Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes. *Am. J. Physiol.* 1992; 263: 1739–1746.
60. Ogino K., Burkhoff D., Bilezikian J.P. The hemodynamic basis for the cardiac effects of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. *Endocrinology* 1995; 136: 3024–3030.
61. Hara M., Liu Y.M., Zhen L. i wsp. Positive chronotropic actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide are associated with increases in the current, $I(f)$, and the slope of the pacemaker potential. *Circulation* 1997; 96: 3704–3709.
62. Wang R., Wu L., Karpinski E. i wsp. The changes in contractile status of single vascular smooth muscle cells and ventricular cells induced by bPTH-(1-34). *Life Sci.* 1993; 52: 793–801.
63. Lewanczuk R.Z., Benishin C.G., Shan J. i wsp. Clinical aspects of parathyroid hypertensive factor. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; 23: 23–26.
64. Lewanczuk R.Z., Resnick L.M., Ho M.S. i wsp. Clinical aspects of parathyroid hypertensive factor. *J. Hypertens. Suppl.* 1994; 12: 11–16.