



L'IPERPARATIROIDISMO COME FATTORE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELL'INSUFFICIENZA RENALE: UN UPDATE DAL PUNTO DI VISTA BIOLOGICO-CELLULARE

Giuseppe Vezzoli¹, Teresa Arcidiacono¹, Francesco Rainone¹, Annalisa Terranegra², Andrea Aloia², Elena Dogliotti², Alessandra Mingione², Laura Soldati², Donatella Spotti¹

¹Unità di Nefrologia e Dialisi, Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita Salute, Milano

²Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria Polo Universitario Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano, Milano

Hyperparathyroidism as a cardiovascular risk factor in chronic kidney disease: an update from a biological-cellular perspective

Cardiovascular complications are the main cause of death in patients with chronic kidney disease (CKD). Among these complications, calcific arteriosclerosis and myocardial hypertrophy are the main predictors of cardiovascular morbidity and mortality. Epidemiological studies have shown their association with hyperparathyroidism, which has therefore been included among the non-traditional cardiovascular risk factors. Studies in laboratory animals have shown that PTH administration may induce calcific arteriosclerosis and myocardial hypertrophy. The former develops independently of hyperphosphatemia, but its mechanisms remain unknown. The latter is characterized by increased thickness of the myocardial fibers and especially the fibrous interstitium; its development is influenced by protein kinase C activation and the subsequent increase in cytosolic calcium as well as activation of intracellular signaling pathways inducing protein synthesis and proliferation. Different from these findings, in other studies PTH infusion was able to produce vasodilatation and to favor myocardial cell contraction and regeneration. These effects depend on protein kinase A activation.

PTH may produce different and sometimes contradictory functional effects in the arteries and myocardium that are probably related to different experimental or clinical conditions. In patients with CKD and hyperparathyroidism, PTH may be considered a uremic toxin exerting its effects mainly by increasing cellular calcium. Thus, hyperparathyroidism is confirmed to be a target for the conservative therapy of CKD.

Conflict of interest: None

Financial support: The Authors have received no financial support for the preparation of this article.

KEY WORDS:

CKD-MBD, Hyperphosphatemia, Hyperparathyroidism, Cardiac hypertrophy, Cardiovascular risk

PAROLE CHIAVE:

Arteriosclerosi, CKD-MBD, Iperfosforemia, Iperparatiroidismo, Ipertrofia cardiaca, Rischio cardiovascolare

Indirizzo degli Autori:

Giuseppe Vezzoli
Unità di Nefrologia e Dialisi
IRCCS Ospedale San Raffaele
Via Olgettina 60
20132 Milano
e-mail vezzoli.giuseppe@hsr.it

INTRODUZIONE: CONOSCENZE CLINICHE E FISIOPATOLOGICHE

Le complicanze cardiovascolari sono la principale causa di mortalità e morbilità dei pazienti con malattia renale cronica (CKD) (1, 2). Molti tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, come la dislipidemia o l'ipertensione arteriosa, possono essere ritrovati nei pazienti con CKD, ma sono i fattori di rischio non tradizionali a essere particolarmente correlati con gli

eventi cardiovascolari e, tra questi, le alterazioni del metabolismo calcio-fosforo trovano una posizione di rilievo (Tab. 1) (3). L'iperparatiroidismo, l'iperfosfate-mia e il deficit di attivazione della vitamina D hanno, perciò, acquisito, oggi, un valore clinico nuovo, perché il loro controllo è importante non solo per lo sviluppo e il benessere osseo, ma anche per il mantenimento della condizione cardiovascolare. È stata, così, recentemente definita una nuova entità nosologica, la malattia renale cronica con disordini del metabolismo

TABELLA I - FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE TRADIZIONALI E NON TRADIZIONALI NEI PAZIENTI CON CKD

Fattori di rischio tradizionali	Fattori di rischio non tradizionali
Età avanzata	Albuminuria
Sesso maschile	Iperomocisteinemia
Iperensione arteriosa	Anemia
Elevato colesterolo LDL	Isoforme delle lipoproteine
Basso colesterolo HDL	Isoforme delle apolipoproteine
Diabete	Anomalie del metabolismo Ca/P
Fumo	Sovraccarico di fluidi extracellulari
Inattività fisica	Stress ossidativo
Menopausa	Infiammazione (proteina C reattiva)
Storia familiare di eventi cardiovascolari	Malnutrizione
Ipertrofia ventricolare sinistra	Fattori trombogenici
	Disturbi del sonno
	Equilibrio ossido nitrico/endotelina
	Disfunzione endoteliale
	Aumento di dimetilarginina asimmetrica

minerale e dell'osso (CKD-MBD), che considera in modo unitario i difetti metabolici, ossei e cardiovascolari del paziente con CKD (4, 5). L'arteriosclerosi calcifica e l'ipertrofia miocardica sono le alterazioni cardiovascolari più diffuse tra i pazienti con CKD-MBD e maggiormente predittive di mortalità e morbilità (6-8).

L'arteriosclerosi calcifica è il risultato di un processo che prevede la deposizione di fibre collagene, la perdita di fibre elastiche e la deposizione di idrossiapatite nella tonaca media delle arterie. Ne deriva lo sviluppo di calcificazioni che ripercorrono in maniera subcontinua la parete arteriosa, distinguendosi, così, dalle calcificazioni aterosclerotiche che, viceversa, sono irregolari e hanno sede nell'intima (9). Oltre alle conseguenze ischemiche locali, l'arteriosclerosi calcifica ha importanti conseguenze emodinamiche perché la rigidità vascolare che essa determina causa un anormale innalzamento della pressione arteriosa durante la sistole e un'anomala caduta pressoria durante la diastole. La prima aumenta il lavoro cardiaco e stimola l'ipertrofia del miocardio, mentre la seconda compromette il flusso ematico periferico, favorendo l'ischemia dei tessuti e, soprattutto, del miocardio, perché il flusso coronarico avviene prevalentemente durante la diastole (10, 11).

L'ipertrofia miocardica è un fattore di rischio per arit-

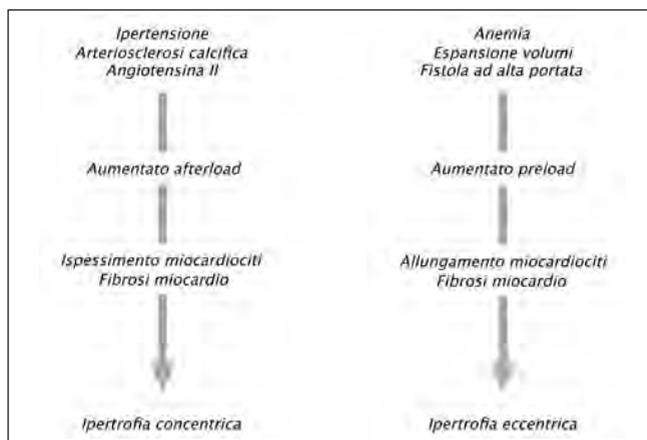


Fig. 1 - Schema dei principali determinanti dell'ipertrofia concentrica ed eccentrica nei pazienti uremici, dove le due forme di ipertrofia sono frequentemente presenti insieme.

mie, morte improvvisa e scompenso cardiaco e ha, perciò, acquisito un valore prognostico negativo (6). Nel paziente uremico, è secondaria al sovraccarico pressorio e di volume e, per questo, può assumere sia le caratteristiche dell'ipertrofia concentrica che di quella eccentrica, cioè associare l'incremento dello spessore della parete ventricolare alla dilatazione delle cavità cardiache (Fig. 1). L'esame istologico mostra un aumento dello spessore dei miocardiociti, ma anche una riduzione del loro numero per unità di volume. Inoltre, mostra un'anomala espansione della componente fibrosa interstiziale, più marcata rispetto a quanto osservato nei pazienti ipertesi o con altre forme di ipertrofia (12, 13). Queste modificazioni possono sostenere una ridotta compliance ventricolare e spiegare l'elevata frequenza di disfunzione diastolica e la tendenza allo scompenso riscontrate tra i dializzati (14, 15).

I dati epidemiologici e sperimentali hanno identificato nell'iperfosforemia un'alterazione chiave per lo sviluppo della CKD-MBD. L'incremento della fosforemia, sin da valori nel range di norma, è strettamente associato alla mortalità cardiovascolare nei pazienti in fase sia dialitica che predialitica (16, 17). Le ricerche sulle cellule muscolari lisce di arterie umane hanno permesso di capire che l'iperfosforemia stimola l'espressione del cotrasportatore sodio-fosfato PiT1 sulla loro membrana plasmatica (Fig. 2). L'uptake del fosfato attraverso PiT1 innesca la produzione di fattori osteogenici (runx2, osteopontina, fosfatasi alcalina, collagene tipo 1) e la transdifferenziazione in senso osteoblastico delle cellule muscolari lisce vascolari, che diventano capaci di depositare idrossiapatite e collagene di tipo I, attivando, così, il processo di calcificazione arteriosa (18). L'importanza di PiT1 per l'attivazione dei processi di calcificazione è stata dimostrata anche negli osteoblasti, che sono stimolati a formare osso dall'uptake di

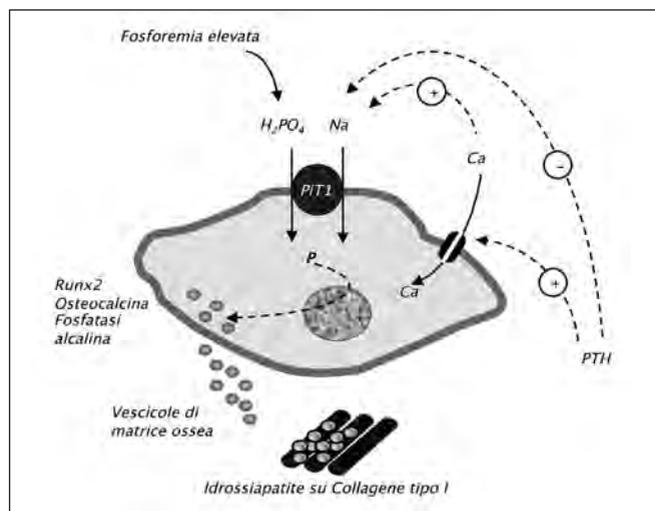


Fig. 2 - Il carrier Pit1 è ubiquitario e media l'uptake di fosfato da parte delle cellule. Pit1 viene attivato dal calcio e inibito dal PTH. Negli osteoblasti, l'uptake di fosfato mediante Pit1 avvia la produzione di tessuto osseo e, nelle cellule muscolari lisce, media la loro differenziazione verso un fenotipo osteoblastico che produce proteine della matrice ossea e mediatori della produzione di osso come fosfatasi alcalina, Runx2 e osteocalcina. Attraverso un processo non ancora noto i cristalli di idrossiapatite vengono depositati sul collagene tipo 1.

fosfato da esso mediato (19, 20).

Il fosfato plasmatico è stato, perciò, identificato come il nemico da combattere per prevenire la mortalità cardiovascolare nella CKD-MDB (21, 22). Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato che altri fattori possono essere coinvolti. Il siero dei pazienti uremici è, infatti, in grado di stimolare la deposizione di idrossiapatite da parte delle cellule muscolari lisce vasali indipendentemente dalla concentrazione del fosfato (23). Specifici fattori o tossine uremiche possono essere responsabili dell'arteriopatia calcifica e dell'ipertrofia miocardica nella CKD e diversi dati indicano che il PTH potrebbe essere uno di questi fattori. Esso sembra influenzare direttamente la funzione dei miocardiociti e delle cellule muscolari lisce vascolari e, per questo, può assumere un ruolo rilevante nel predisporre i pazienti agli eventi cardiovascolari. Perciò, l'enfasi cardiovascolare che viene attribuita oggi al fosfato dai clinici e dai ricercatori deve lasciare spazio anche all'iperparatiroidismo, restituendo a questa alterazione il giusto rilievo nella genesi della CKD-MBD.

L'IPERPARATIROIDISMO E IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Gli studi epidemiologici hanno evidenziato come l'iperparatiroidismo secondario sia associato alla mortalità dei pazienti con diversi stadi di CKD (24, 25). In modo specifico, esso è associato all'arteriopatia carotidea e coronarica nei pazienti emodializzati (26, 27) e alla storia di infarto del miocardio e di

scompenso cardiaco nei pazienti con CKD predialitica (28). Risultati simili sono anche emersi dagli studi nella popolazione generale (29-31) e in pazienti con iperparatiroidismo primitivo (32-34). In questi ultimi, è stato descritto un ispessimento dell'intima e della media nella parete arteriosa, senza la marcata tendenza alla calcificazione tipica della CKD (29, 34) ed è stata, inoltre, registrata la regressione delle alterazioni cardiache dopo la paratiroidectomia (35, 36).

Queste osservazioni cliniche hanno fatto supporre che il PTH potesse influenzare direttamente il comportamento biologico delle cellule miocardiche e muscolari lisce vasali. A sostanziare queste supposizioni, nei primi anni '90, sono stati trovati i recettori cellulari per il PTH nei miocardiociti e nelle cellule muscolari lisce vascolari. Il recettore PTH1R è il più diffuso e lega sia il PTH che il "PTH related peptide". È espresso nelle cellule muscolari lisce arteriose, ma non è presente nei miocardiociti. Meno diffuso è il recettore PTH2R che non lega il "PTH related peptide" ed è espresso nei miocardiociti, nelle cellule muscolari lisce arteriose e nell'encefalo (37).

PTH E ARTERIOSCLEROSI CALCIFICA

L'importanza del PTH nello sviluppo dell'arteriosclerosi calcifica è stata messa in evidenza dai risultati di uno studio su ratti uremici paratiroidectomizzati trattati con dosi sovrafisiologiche di PTH. Questi ratti sono stati divisi in due gruppi sottoposti l'uno a dieta ricca e l'altro a dieta povera di fosfato per 52 giorni. Entrambi i gruppi sviluppavano calcificazioni nella tonaca media dell'aorta e delle coronarie, sebbene solo i ratti a dieta ricca di fosfato presentassero iperfosforemia (38). Il PTH può, perciò, innescare il processo di calcificazione arteriosa nell'animale uremico indipendentemente dalla presenza di iperfosforemia. Purtroppo, in questo modello animale, non sono stati studiati i meccanismi cellulari della calcificazione e non sono, perciò, note le modificazioni indotte dal PTH nelle cellule muscolari lisce.

Mentre questi risultati hanno evidenziato i risvolti negativi sul deterioramento arterioso della somministrazione prolungata del PTH, altri studi in diversi modelli animali hanno osservato una risposta vasodilatatoria alla somministrazione acuta di PTH (39-41). Questa risposta è stata attribuita all'attivazione dell'adenilato ciclasi nelle cellule muscolari lisce, alla quale faceva seguito l'inibizione della permeabilità dei canali L voltaggio-dipendenti all'influsso di calcio dal fluido extracellulare (42, 43). La risposta vasodilatatoria che segue alla somministrazione di PTH potrebbe anche essere spiegata dall'attivazione della sintesi dell'ossido nitrico che l'ormone è capace di indurre a livello endoteliale (44).

PTH E SVILUPPO DELL'IPERTROFIA MIOCARDICA

La relazione tra iperparatiroidismo uremico e ipertrofia miocardica è stata studiata nei ratti sottoposti a nefrectomia subtotale. Dopo la nefrectomia, i miocardiociti di questi animali aumentavano il loro diametro cellulare e la sintesi proteica. Erano, inoltre, osservati una maggiore espressione cardiaca del fattore natriuretico atriale e un aumento dello spessore dell'interstizio ventricolare che conteneva fibroblasti in atteggiamento sintetico (45, 46). Questi reperti miocardici erano assenti quando questi ratti erano sottoposti a paratiroidectomia, mentre erano ritrovati nei ratti paratiroidectomizzati e trattati con PTH1-34 (47).

L'influenza del PTH sullo sviluppo dell'ipertrofia cardiaca è stata valutata anche in topi con normale funzione renale sottoposti per due settimane a un sovraccarico pressorio ottenuto mediante il bendaggio dell'aorta. Una parte di questi topi era trattata con PTH e dimostrava un maggiore spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro, maggiori dimensioni della cavità ventricolare sinistra, una maggiore fibrosi perivascolare e segni più severi di insufficienza cardiaca rispetto ai topi non trattati con PTH (48). Queste alterazioni erano associate alla fosforilazione delle proteine SMAD2 che regolano la trascrizione genica nei miocardiociti. Erano, inoltre, associate all'espressione tissutale di collagene tipo 1, peptide natriuretico cerebrale e TGF- β 1, mentre era, viceversa, ridotta l'espressione cellulare della pompa del calcio sarcoplasmatica e della miosina (48). Questi risultati indicano che il PTH promuove la fibrosi interstiziale nel corso dello sviluppo dell'ipertrofia miocardica sia nel ratto uremico che con normale funzione renale. Il più marcato aumento della componente fibrosa interstiziale rispetto alla componente muscolare miocardica può limitare la *compliance* della parete cardiaca e ostacolare il mantenimento del compenso funzionale da parte del cuore ipertrofico (49, 50).

IL PTH COME TOSSINA UREMICA PER I MIOCARDIOTI

Negli anni '70, SG Massry propose l'ipotesi patofisiologica secondo la quale il PTH è una tossina uremica capace di aumentare il contenuto di calcio intracellulare a livelli tali da alterare la normale funzione cellulare. A supporto di questa ipotesi, il calcio citosolico è stato trovato aumentato negli eritrociti dei pazienti uremici e nelle cellule circolanti mononucleate dei pazienti con CKD in stadio 2-3 rispetto ai soggetti con normale funzione renale (51, 52). L'esposizione degli eritrociti al PTH era in grado di accelerare l'influsso di calcio dal fluido extracellulare sia nei soggetti uremici che in quelli con normale funzione renale (51,

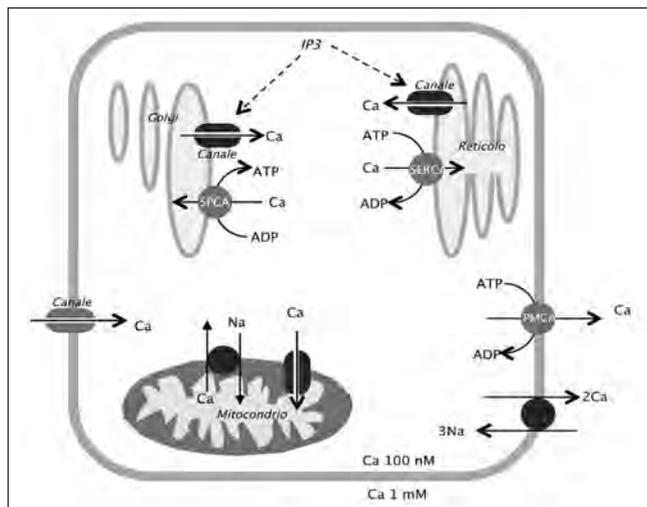


Fig. 3 - Sistemi di trasporto del calcio nella cellula. Diversi tipi di canali mediano l'ingresso di calcio dal fluido extracellulare e sono riassunti in un unico simbolo nella Figura: i canali voltaggio-dipendenti si aprono rispettivamente dopo depolarizzazione della membrana plasmatica, i canali ligando-dipendenti si aprono dopo legame di un agonista con il recettore e i canali dipendenti dai depositi intracellulari si aprono per stimoli sconosciuti che insorgono dopo la riduzione dei depositi di calcio intracellulari situati nei mitocondri e nel reticolo. Il calcio può fluire nel citosol cellulare anche attraverso i canali posti sulle membrane del reticolo sarcoplasmatico o dell'apparato di Golgi, aperti dall'inositol trifosfato o dall'ADP (un canale del reticolo). Nonostante tutti questi canali di ingresso, la concentrazione del calcio citosolico è mantenuta a valori intorno a 100 nmol/L, grazie alle diverse pompe del calcio poste sulla membrana plasmatica (PMCA), nel reticolo endoplasmatico (SERCA) e nell'apparato di Golgi (SPCA). Queste pompe trasportano con alta affinità il calcio dal citosol verso il fluido extracellulare o negli organuli. Oltre a questi carrier, lo scambiatore sodio-calcio della membrana plasmatica espelle calcio dalla cellula sfruttando il gradiente di sodio che la pompa sodio-potassio mantiene tra fluidi intra ed extracellulari. Da ultimo, il calcio può essere trasportato nei mitocondri tramite canali specifici (per una review sull'argomento si rimanda ai numerosi articoli su riviste specialistiche).

53). Gli eritrociti dei pazienti con CKD allo stadio 3 e 4 dimostravano una ridotta attività della pompa del calcio della membrana plasmatica che limitava la loro capacità di espellere calcio dalla cellula (Fig. 3) e che poteva contribuire all'incremento del calcio eritrocitario (54). L'eccesso di calcio intracellulare osservato nelle cellule circolanti mononucleate di soggetti con CKD in stadio 2-3 era associato a maggiori depositi di calcio nel reticolo sarcoplasmatico e regrediva dopo il trattamento dei pazienti con colecalciferolo alla dose di 5000 U/settimana per 4-12 mesi (52).

Un aumento del calcio citosolico è stato osservato anche nei miocardiociti di ratto con normale funzione renale coltivati in presenza di crescenti concentrazioni di PTH1-34 e PTH1-84 (55-57). Mediante l'uso di antagonisti o agonisti, sono stati individuati due distinti meccanismi che potevano spiegare l'incremento del calcio citosolico indotto dal PTH (Fig. 4). Il primo era l'apertura dei canali L della membrana cellulare, mentre il secondo era l'efflusso di ioni calcio dal reticolo sarcoplasmatico stimolato dalla protein chinasi C (PKC) (57). Questa seconda via di *signalling* potrebbe

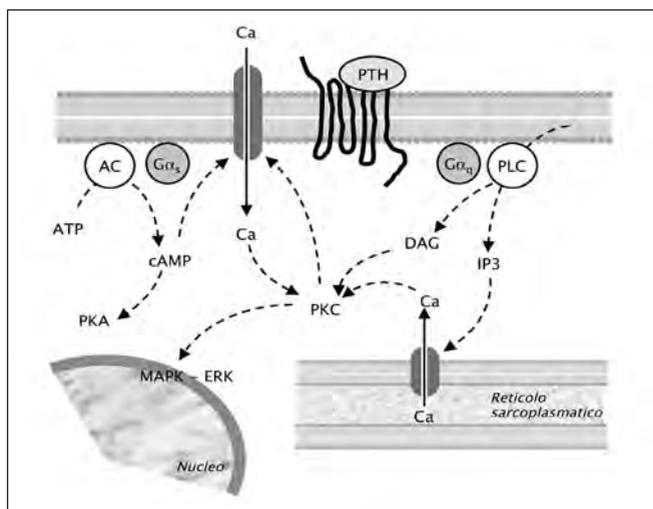


Fig. 4 - Vie di segnalazione intracellulare che mediano le azioni intracellulari del PTH nei miocardiociti (57). Sono noti due tipi di recettori cellulari per il PTH (PTH1R e PTH2R) che attivano le proteine Gs e Gq. Le proteine Gs, attraverso l'adenilato ciclasi e la produzione di AMP ciclico (cAMP), attivano la protein chinasi A (PKA) e causano l'apertura dei canali del calcio L posti sulla membrana plasmatica. Le proteine Gq attivano la fosfolipasi C (PLC) che genera inositol trifosfato (IP3) e diacilglicerolo (DAG). DAG attiva la protein chinasi C (PKC). IP3 e PKC stimolano l'efflusso di calcio dal reticolo sarcoplasmatico. PKC stimola anche la fosforilazione di kinasine come ERK 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1 e 2) o altre MAPK (mitogen activated protein kinase), che regolano l'attività dei fattori di trascrizione che intervengono nella proliferazione cellulare (46).

anche stimolare l'ipertrofia dei miocardiociti in coltura, poiché l'attivazione della PKC era seguita dalla fosforilazione di kinasine intracellulari che, regolando l'attività dei fattori di trascrizione, possono intervenire sull'espressione genica e sulla proliferazione cellulare (58). Una delle kinasine coinvolte potrebbe essere ERK 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1 e 2), che è la principale isoforma delle MAPK kinasine (mitogen activated protein kinase) (46).

L'aumento del calcio cellulare mediato dal PTH nei miocardiociti può anche ripercuotersi sullo stato funzionale dei mitocondri e sul contenuto energetico cellulare. I mitocondri sono, infatti, organuli che accumulano il calcio intracellulare in eccesso sviluppando concentrazioni di calcio tali da causarne la precipitazione come sale di fosfato (Fig. 3). Il trattamento di ratti con normale o deficitaria funzione renale con dosi elevate di PTH per 4 giorni causava un'alterazione funzionale dei mitocondri dei miocardiociti che si manifestava con l'inibizione delle ossidazioni e con la riduzione del contenuto miocardico di ATP. La somministrazione di verapamil ai ratti evitava la comparsa di queste alterazioni, mentre la paratiroidectomia non le correggeva (59-61). Sarebbe, perciò, il sovraccarico cellulare di calcio a condizionare la funzione mitocondriale e il contenuto miocardico di ATP.

Nel loro insieme, questi dati sembrano, perciò, sostenere l'ipotesi che il ruolo tossico del PTH sul mio-

cardio si esplica attraverso un abnorme accumulo cellulare di calcio che trova il suo principale effettore nell'attivazione della PKC.

EFFETTI POSITIVI DEL PTH SUL MIOCARDIO

I risultati finora descritti mostrano che il PTH può influenzare in modo negativo la funzione miocardica. Tuttavia, questi risultati sono contraddetti dagli esiti di altri studi condotti su animali con normale funzione renale, nei quali l'infusione continua o intermittente di PTH non produceva ipertrofia miocardica (62), bensì otteneva un effetto inotropo positivo sui miocardiociti isolati (63) e proteggeva la funzione e la rigenerazione del miocardio (56, 64). Anche in questi esperimenti, l'esposizione dei miocardiociti di ratto a PTH1-34 o PTH1-84 aumentava il contenuto di calcio sia a riposo che al picco sistolico, stimolando la produzione intracellulare di cAMP e protein chinasi A (PKA). Ne risultava un incremento della velocità di contrazione e rilascio dei miocardiociti, senza che fosse provocata ipertrofia. A sostegno di quanto osservato, il PTH riusciva ad antagonizzare gli effetti negativi dell'angiotensina II sull'accorciamento dei miocardiociti. Queste modificazioni erano attenuate dall'incremento della concentrazione extracellulare di calcio e non apparivano dopo la stimolazione della PKC (56). Le caratteristiche metodologiche di questi esperimenti prevedevano l'uso di concentrazioni picomolari di PTH, mentre gli esperimenti descritti nei precedenti paragrafi utilizzavano concentrazioni nanomolari o micromolari di PTH. Dosi fisiologiche di PTH potrebbero, perciò, attivare le vie intracellulari di *signalling* che conducono all'attivazione della PKA e all'ingresso transitorio di calcio dall'extracellulare, influenzando, così, in modo favorevole l'attività contrattile miocardica (56). Viceversa, secondo quanto osservato negli esperimenti descritti nel precedente paragrafo, concentrazioni sovralfisiologiche di PTH potrebbero condurre all'attivazione di PKC con un incremento della concentrazione del calcio cellulare a livelli tossici per la funzione cardiaca (57).

Un secondo gruppo di esperimenti ha confrontato l'esito della somministrazione di PTH per 14 giorni in ratti con normale funzione renale ai quali veniva legata una coronaria. Rispetto ai ratti non trattati con PTH, l'infusione dell'ormone garantiva una maggiore sopravvivenza, minori valori di pressione arteriosa, vasodilatazione periferica, una minore estensione dell'area infartuale e una migliore funzione miocardica. Il più favorevole andamento dei ratti trattati con PTH era spiegato dall'insediamento nell'area infartuale di cellule staminali (CD45+/CD34+) orientate in senso angiogenetico, migrate dal midollo osseo. L'insediamen-

to di queste cellule staminali era associato a una più accentuata neovascolarizzazione e a un'aumentata espressione del fattore di crescita endoteliale nell'area infartuale (64). Questi risultati sono stati confermati mediante la tomografia computerizzata a emissione di singolo protone (SPECT) e fanno supporre che il PTH intervenga nella riparazione e nel rimodellamento del miocardio dopo un infarto, modulando la migrazione di cellule staminali angiogenetiche dal midollo (65).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

I dati che emergono dalla letteratura dimostrano che il PTH può esercitare un rilevante effetto sulla funzione del miocardio e delle arterie, anche se i risultati dei diversi studi sono spesso contraddittori e non conclusivi. Un gruppo di esperimenti ha osservato che la somministrazione di PTH poteva provocare un effetto positivo sulla funzione miocardica e sul tono arterioso, favorendo la contrattilità cardiaca (63, 64) e la vasodilatazione (39-41). Entrambi questi risultati trovavano i loro mediatori intracellulari nell'adenilato ciclasi e nella PKA, la cui attivazione era seguita da un influsso di calcio dall'extracellula nei miocardiociti (56), ma dall'inibizione dell'influsso di calcio extracellulare nelle cellule muscolari lisce vasali (42, 43). Sebbene questi effetti possano essere considerati funzionalmente positivi, il senso clinico che il PTH ha acquisito nella pratica clinica è, generalmente, negativo, perché la condizione di iperparatiroidismo, sia primitivo che secondario, è stata associata all'insorgenza di arteriosclerosi (26, 27) e ipertrofia cardiaca con le relative complicanze (45-50). Queste associazioni cliniche hanno trovato numerose conferme anche negli esperimenti su animali, sia uremici che con normale funzione renale (58-63). A livello cellulare, il mediatore di questi effetti sembra essere la PKC, la cui attivazione è seguita dall'efflusso di calcio dal reticolo sarcoplasmatico (55, 57) e dall'attivazione di chinasi intracellulari che intervengono nella regolazione della trascrizione genica e della proliferazione (46, 48).

L'ipertrofia miocardica indotta dal PTH si presenta con un aumento della componente fibrosa interstiziale e con una riduzione del numero dei miocardiociti che appaiono di spessore aumentato (12). Queste caratteristiche possono giustificare la ridotta *compliance* della parete del ventricolo e la disfunzione diastolica ritrovate sia nei pazienti uremici (14) che nei pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo (66). Il PTH può stimolare la fibrosi interstiziale anche in tessuti diversi dal miocardio, come il midollo osseo (67), ed è possibile che possa agire in questo senso anche nelle arterie dei pazienti con CKD e iperparatiroidismo giustificando, così, lo sviluppo di sclerosi e calcificazioni

vascolari (26, 27). I meccanismi cellulari attraverso i quali il PTH potrebbe stimolare la calcificazione arteriosa non sono, però, stati definiti e non vi sono dati sperimentali od osservazionali a tale riguardo. La fosforemia non sembra essere necessaria per questi meccanismi nel ratto uremico (38), ma l'assenza delle calcificazioni arteriose nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo dimostra che, nella CKD, l'iperfosforemia o altri elementi specifici possano affiancarsi all'iperparatiroidismo per promuovere lo sviluppo dell'arteriopatia calcifica.

Le differenti risposte miocardiche alla somministrazione di PTH sono state spiegate con le diverse condizioni sperimentali. Dosaggi di PTH nell'ordine delle picomoli per litro possono far prevalere l'attivazione di PKA su quella della PKC, mentre dosaggi sovra-fisiologici, nell'ordine delle micromoli, potrebbero, invece, stimolare in modo predominante la PKC (56). La condizione di iperparatiroidismo, quando persiste a lungo come nella CKD, potrebbe, perciò, attivare in modo preferenziale la via della PKC e il conseguente efflusso di calcio dal reticolo endoplasmatico (56, 57). Ad aggravare la tendenza all'aumento del calcio intracellulare nella CKD potrebbero contribuire un *deficit* funzionale della pompa del calcio della membrana plasmatica e un più marcato influsso di calcio dal fluido extracellulare. Queste alterazioni sono state trovate in diversi tipi cellulari e potrebbero dipendere, oltre che dal PTH, anche dalla carenza relativa o assoluta di vitamina D (51, 52, 55-57). Inoltre, a differenza delle alterazioni vascolari, queste alterazioni sono state osservate in presenza di una normale o ridotta funzione renale e sembrano, perciò, essere indipendenti dalla CKD, ma dovute al PTH (46-50).

L'ambivalenza degli effetti del PTH sul miocardio e sui vasi, che emerge dall'analisi dei diversi studi, potrebbe essere una sua specifica caratteristica. È stata, infatti, osservata anche nel tessuto osseo, dove il PTH può avere un effetto anabolico o catabolico in relazione alla somministrazione intermittente o continua. L'effetto anabolico della somministrazione intermittente consente oggi l'uso degli analoghi del PTH nella terapia dell'osteoporotica, mentre i livelli persistentemente elevati di PTH che spesso vengono ritrovati nelle pazienti in menopausa possono contribuire allo sviluppo di osteoporosi (68). Non è, inoltre, escluso che la CKD possa essere un substrato preferenziale per l'azione negativa del PTH sul miocardio e sui vasi, a causa della carenza di vitamina D, della tendenza all'iperfosforemia o della presenza di tossine (52).

Pur con importanti eccezioni, i dati che emergono dalla letteratura indirizzano nella direzione ipotizzata fin dagli anni '70 da SG Massry, secondo il quale il PTH è una tossina uremica che si manifesta aumentando il calcio intracellulare. La CKD è stata, perciò,

considerata da questi Autori come una condizione di tossicità cellulare secondaria al sovraccarico di calcio indotto dal PTH (69). I meccanismi tramite i quali il PTH può determinare l'aumento del calcio citosolico sono, però, molteplici ed eterogenei e si intrecciano con l'effetto di altre componenti della rete di segnalazione intracellulare. Molteplici sistemi di trasporto cellulare del calcio possono essere alterati nella CKD e nell'iperparatiroidismo, impedendo di mantenere i normali livelli di calcio ionico intracellulare sia a riposo (100 nM/L) che dopo stimolo (56). Gli esperimenti descritti esprimono, perciò, una realtà più complessa dello schema teorico elaborato da Massry. Un ulteriore elemento di novità è rappresentato dalla scoperta del recettore del calcio (CaSR), che è presente sulle membrane delle cellule muscolari lisce arteriose e dei miocardiociti (70, 71). L'espressione del CaSR viene inibita dal PTH e, viceversa, il CaSR attenua gli effetti del PTH a livello paratiroideo e renale (72). Nella CKD, una ridotta espressione del CaSR è stata evidenziata nelle paratiroidi ed è stata successivamente trovata anche nella parete arteriosa, soprattutto nelle aree calcificate delle arterie (71, 74). Il deficit espressivo del CaSR potrebbe essere una delle vie attraverso le quali l'iperparatiroidismo uremico manifesta i suoi effetti tossici sulle cellule muscolari lisce e stimola la formazione delle calcificazioni (70, 73). In accordo con questa ipotesi, i primi studi hanno dimostrato che i farmaci attivatori del CaSR possono proteggere contro la mortalità cardiovascolare e da ogni causa (75).

In conclusione, gli studi finora condotti ci permettono di individuare nell'iperparatiroidismo un fattore prognostico negativo per i pazienti con CKD. L'elevazione prolungata dei livelli circolanti di PTH, infatti, è implicata nel deterioramento della condizione cardiaca e arteriosa ed è, perciò, predittiva della mortalità di questi pazienti. L'effetto tossico del PTH può esplicarsi in vari modi, ma principalmente modificando il metabolismo cellulare del calcio e causando un sovraccarico cellulare di calcio. L'iperparatiroidismo è diventato, così, un *target* di riferimento per la terapia medica conservativa della CKD-MBD, insieme all'iperfosforemia. Sfortunatamente, però, non sono ancora chiari i livelli plasmatici ideali di PTH da mantenere nei pazienti ed è verosimile che essi possano cambiare in base allo stadio della CKD e in funzione di altri fattori, quali i livelli di vitamina D, la fosforemia e la calcemia, così come traspare anche dai criteri proposti dalle Linee Guida KDIGO (4). Solo studi complessi e prolungati potrebbero chiarire questi punti ed è, perciò, probabile che le incertezze attuali permarranno ancora a lungo. Pur riconoscendo il valore

dei criteri condivisi espressi dalle Linee Guida, la sensibilità e l'attenzione clinica del nefrologo sono destinate a rimanere ancora a lungo elementi necessari per definire i *target* di PTH adatti al singolo paziente e per impostare la più corretta terapia.

TEST DI VERIFICA

1) La risposta acuta delle arterie alla somministrazione di PTH è caratterizzata da:

- Vasocostrizione mediata dall'attivazione di PKC
- Vasocostrizione mediata dall'attivazione di PKA
- Vasodilatazione mediata dall'attivazione di PKC
- Vasodilatazione mediata dall'attivazione di PKA
- Nessuna risposta vascolare.

2) In relazione alla risposta del miocardio alla somministrazione di PTH quale delle seguenti affermazioni è vera?

- L'insorgenza di ipertrofia miocardica che comprende un aumento dello spessore dei miocardiociti e dell'interstizio
- L'insorgenza di ipertrofia miocardica è caratterizzata dall'incremento dello spessore dei miocardiociti
- L'insorgenza di ipertrofia miocardica è caratterizzata dall'incremento della fibrosi interstiziale
- L'insorgenza di ipertrofia miocardica è caratterizzata da depositi di calcio nell'interstizio
- L'insorgenza di ipertrofia miocardica è caratterizzata dall'incremento delle aree vascolari.

3) Il PTH favorisce l'insediamento miocardico di:

- Cellule staminali circolanti che si orientano in senso miocardiocitico
- Cellule staminali cardiache che ripopolano le aree ischemiche dalla periferia
- Cellule staminali midollari orientate in senso angiogenetico
- Cellule staminali cardiache orientate in senso angiogenetico
- Nessun effetto sulle cellule staminali.

4) I due recettori del PTH (PTH1R e PTH2R):

- Sono presenti nel sistema cardiovascolare e legano il PTH-related peptide oltre al PTH
- Sono presenti nel sistema cardiovascolare; PTH1R lega anche il PTH-related peptide, mentre PTH2R non lega il PTH-related peptide
- Sono presenti nel sistema cardiovascolare e non legano il PTH-related peptide
- Non sono presenti nel sistema cardiovascolare
- Sono presenti solo nel sistema cardiovascolare fetale.

5) Nel modello preparato da Neves KR et al. (Kidney Int 2007; 71: 1262-70), la somministrazione di PTH ai ratti uremici causa calcificazione arteriosa:

- Solo nel ratto a dieta ricca di fosfato
- Solo nel ratto a dieta ricca di calcio
- Sia nel ratto a dieta ricca di fosfato che nel ratto a dieta ricca di calcio
- Sia nel ratto a dieta povera di fosfato che nel ratto a dieta ricca di fosfato
- Sia nel ratto a dieta povera di fosfato che nel ratto a dieta povera di calcio.

6) Il Pit1 è un carrier del fosfato che:

- Media l'uptake di fosfato negli osteoblasti e nelle cellule muscolari lisce arteriose
- Media l'uptake di fosfato nei miocardiociti e negli osteoclasti
- Media l'uptake di fosfato solo nelle cellule muscolari lisce
- Media l'uptake anionico e non solo di fosfato
- Non media l'uptake di fosfato nelle cellule.

7) Il PTH causa un aumento del contenuto cellulare di calcio nei diversi tipi cellulari mediante:

- Inibizione della pompa del calcio della membrana plasmatica negli eritrociti
- Attivazione dell'influsso del calcio attraverso i canali specifici della membrana plasmatica dei miocardiociti
- Attivazione dell'influsso del calcio attraverso la membrana plasmatica degli eritrociti
- Attivazione dell'efflusso del calcio dal reticolo sarcoplasmatico dei miocardiociti
- Tutte le precedenti sono state dimostrate.

8) È stato osservato che l'influsso di calcio negli eritrociti era attivato dal PTH e che questo si correlava alla severità delle aritmie:

- Vero
- Falso
- Vero solo nei pazienti con cardiopatia ischemica
- Vero solo nei pazienti in fase predialitica
- Vero solo nei pazienti in dialisi da almeno tre anni.

9) La somministrazione di vitamina D è in grado di ridurre il calcio cellulare nelle cellule mononucleate circolanti dei pazienti con CKD:

- È stato osservato dopo terapia con 25(OH)D
- È stato osservato dopo terapia con colecalciferolo
- È stato osservato dopo terapia con 1.25(OH)₂D
- È stato osservato dopo terapia con paracalcitolo
- È falso.

RIASSUNTO

Le complicanze cardiovascolari sono la principale causa di morte nei pazienti con malattia renale cronica (CKD). Tra queste, l'arteriosclerosi calcifica e l'ipertrofia miocardica sono le alterazioni maggiormente predittive di mortalità e morbidità tra questi pazienti. Gli studi epidemiologici hanno dimostrato la loro associazione con l'iperparatiroidismo, che è stato, perciò, inserito tra i fattori non tradizionali di rischio cardiovascolare. Studi nell'animale da esperimento hanno dimostrato come la somministrazione di PTH possa indurre arteriosclerosi calcifica e ipertrofia miocardica. La prima si sviluppa in modo indipendente dalla fosforemia, ma i suoi meccanismi cellulari restano ancora ignoti. La seconda si caratterizza per l'aumento dello spessore delle fibre miocardiche e, soprattutto, dell'interstizio fibroso cardiaco; il suo sviluppo è mediato a livello cellulare dall'attivazione della protein kinasi C che viene seguita dall'aumento del calcio citosolico e dall'attivazione di fattori di segnalazione intracellulari capaci di indurre sintesi proteica e proliferazione cellulare. Diversamente da questi risultati, in altri studi, l'infusione di PTH ha dimostrato di produrre vasodilatazione e di favorire la contrazione e la rigenerazione delle cellule cardiache tramite l'attivazione della protein kinasi A.

Il PTH può produrre diversi effetti funzionali sui vasi e sul miocardio, talvolta anche contraddittori, probabilmente in relazione alle condizioni sperimentali o cliniche. Nei pazienti con CKD e iperparatiroidismo, il PTH può essere considerato come una tossina uremica il cui effetto si manifesta principalmente attraverso l'aumento del calcio intracellulare. L'iperparatiroidismo si conferma, così, un target di riferimento per la terapia conservativa della CKD.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori non hanno ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
2. Anavekar NS, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285-95.
3. Covic A, Kothawala P, Bernal M, Robbins S, Chalian A, Goldsmith D. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1506-23.
4. CKD-MBD work group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113: S1-130.
5. Patel RK, Oliver S, Mark PB, et al. Determinants of left ventricular mass and hypertrophy in hemodialysis patients assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1477-83.
6. Foley RN, Curtis BM, Randell EW, Parfrey PS. Left ventricular hypertrophy in new hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 805-13.
7. Blacher J, Gueri AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on Survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-9.
8. Davies JE, Parker KJ, Francis DP, Hughes AD, Mayet J. What is the role of the aorta in directing coronary blood flow? *Heart* 2008; 94: 1545-7.
9. Arcidiacono T, Paloschi V, Rainone F, et al. Renal osteodystrophy and vascular calcification. *J Endocrinol Invest* 2009; 32 (4 Suppl.): 21-6.
10. Chue CD, Townsend JN, Steeds RP, Ferro CJ. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. *Heart* 2010; 96: 817-823.
11. Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl. 5): V59-66.
12. Schärer K, Schmidt KG, Soergel M. Cardiac function and structure in patients with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 951-65.
13. Langendorf R, Pirani CL. The heart in uremia. *Am Heart J* 1947; 33: 282-307.
14. Losi MA, Memoli B, Contaldi C, et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1950-4.
15. Kimura H, Takeda K, Tsuruya K, et al. Left ventricular mass index is an independent determinant of diastolic dysfunction in patients on chronic hemodialysis: a tissue Doppler imaging study. *Nephron Clin Pract* 2011; 117: 67-73.
16. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 520-8.
17. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 2627-33.
18. Jono S, McKee MD, Murray CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: E10-7.
19. Yoshiko Y, Candelieri GA, Maeda N, Aubin JE. Osteoblast autonomous Pi regulation via Pii1 plays a role in bone mineralization. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 4465-74.
20. Palmer G, Zhao J, Bonjour J, Hofstetter W, Caverzasio J. In vivo expression of transcripts encoding the Glvr-1 phosphate transporter/retrovirus receptor during bone development. *Bone* 1999; 24: 1-7.
21. Neves K, Gracioli FG, DosReis LM, Pasqualucci C, Moyses RMA, Jorgetti V. Adverse effects of hyperphosphatemia on myocardial hypertrophy, renal function, and bone in rats with renal failure. *Kidney Int* 2004; 66: 2237-44.
22. Adeney KL, Siscovick AS, Ix JH, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 381-7.
23. Chen NX, O'Neill KD, Duan D, Moe SM. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 2002; 62: 1724-31.
24. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: 1296-302.
25. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 519-30.
26. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced Coronary and Carotid Arteriopathy in Young Adults With Childhood-Onset Chronic Renal Failure. *Circulation* 2002; 106: 100-5.
27. Coen G, Pierantozzi A, Spizzichino D, et al. Risk factors of one year increment of coronary calcifications and survival in hemodialysis patients. *BMC Nephrology* 2010; 21: 10-1.
28. De Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, Hsu CY, Chertow GM. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2762-9.
29. Choi HS, Kim SH, Rhee Y, Cho MA, Lee EJ, Lim SK. Serum parathyroid hormone is associated with carotid intima-media thickness in postmenopausal women. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1352-7.
30. Hagstrom E, Ingelsson E, Sundstrom J, et al. Plasma parathyroid hormone and risk of congestive heart failure in the community. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 1186-92.
31. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 2003; 24: 2054-60.
32. Hedback G, Oden A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism, an update. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 277-8.
33. Lafferty F. Primary hyperparathyroidism. Changing clinical spectrum, prevalence of hypertension and discriminant analysis of laboratory tests. *Arch Intern Med* 1986; 141: 1761-6.
34. Walker MD, Fleischer J, Rundek T, et al. Carotid Vascular Abnormalities in Primary Hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2009; 94: 3849-56.
35. Stefanelli T, Mayr H, Bergler-Klein J, et al. Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy. *Am J Med* 1993; 95: 197-202.
36. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 321-8.
37. Juppner H. Receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide: exploration of their biological importance. *Bone* 1999; 25: 87-90.
38. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM, et al. Vascular calcification: Contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int* 2007; 71: 1262-70.
39. Charbon GA. A rapid and selective vasodilator effect of parathyroid hormone. *Eur J Pharmacol* 1968; 3: 275-8.
40. Pang PK, Tenner TE Jr, Yee JA, Yang M, Janssen HF. Hypotensive action of parathyroid hormone preparations on rats and dogs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 675-8.
41. Kawashima H. Parathyroid hormone causes a transient rise in intracellular ionized calcium in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 166: 709-14.
42. Wang R, Wu L, Karpinski E, Pang PK. The effects of parathyroid hormone on L-type voltage-dependent calcium chan-

- nel currents in vascular smooth muscle cells and ventricular myocytes are mediated by a cyclic AMP dependent mechanism. *FEBS Lett* 1991; 282: 331-4.
43. Ohta T, Okamoto E, Shimoya M, Nakazato Y, Ito S. Relaxant mechanisms of parathyroid hormone in rat mesenteric artery. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 554-63.
 44. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates the endothelial nitric oxide synthase through protein kinase A and C pathways. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 22: 2831-7.
 45. Harnett JD, Parfrey PS, Griffiths SM, Gault MH, Barre P, Guttmann RD. Left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephron* 1988; 48: 107-15.
 46. Liu X, Liu S. Rat parathyroid hormone 1-34 signals through the MEK/ERK pathway to induce cardiac hypertrophy. *J Int Med Res* 2008; 36: 942-50.
 47. Amann K, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1814-9.
 48. Cha H, Jeong HJ, Jang SP, et al. Parathyroid hormone accelerates decompensation following left ventricular hypertrophy. *Exp Mol Med* 2010; 42: 61-8.
 49. Mall G, Huther W, Schneider J, Lundin P, Ritz E. Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uremic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 39-44.
 50. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord CJ, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy *Eur Heart J* 2003; 24: 2054-60.
 51. Soldati L, Adamo D, Manunta P, et al. Erythrocyte calcium influx is related to severity of ventricular arrhythmias in uremic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 85-90.
 52. Lajdova I, Spustova V, Oksa A, Chorvatova A, Chorvat D Jr, Dzurik R. Intracellular calcium homeostasis in patients with early stages of chronic kidney disease: effects of vitamin D3 supplementation. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3376-81.
 53. Bogin E, Massry SG, Levi J, Djaldeti M, Bristol G, Smith J. Effect of parathyroid hormone on osmotic fragility of human erythrocytes. *J Clin Invest* 1982; 69: 1017-25.
 54. Polak-Jonkisz D, Purzyc L, Laszki-Szczachor K, Musial K, Zwolinska D. The endogenous modulators of Ca-Mg-dependent ATPase in children with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 438-44.
 55. Bogin E, Massry SG, Harary I. Effect of parathyroid hormone on rat heart cells. *J Clin Invest* 1981; 67: 1215-27.
 56. Tasthan I, Schreckenber R, Mufti S, Abdallah Y, Piper HM, Schluter KD. Parathyroid hormone improves contractile performance of adult rat ventricular cardiomyocytes at low concentrations in a non-acute way. *Cardiovasc Res* 2009; 82: 77-88.
 57. Smogorzewski M, Zayed M, Zhang YB, Roe J, Massry SG. Parathyroid hormone increases cytosolic calcium concentration in adult rat cardiac myocytes. *Am J Physiol*. 1993; 264: H1998-2006.
 58. Schluter KD, Piper HM. Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1992; 263: H1739-46.
 59. Baczynski R, Massry SG, Kohan R, Saglikes Y, Brautbar N. Effect of parathyroid hormone on myocardial energy metabolism in the rat. *Kidney Int* 1985; 27: 718-25.
 60. Smogorzewski M, Pema AF, Borum PR, Massry SG. Fatty acid oxidation in the myocardium: Effects of parathyroid hormone and CRF. *Kidney Int* 1988; 34: 797-803.
 61. Pema AF, Smogorzewski M, Massry SG. Effects of verapamil on the abnormalities in fatty acid oxidation of myocardium. *Kidney Int* 1989; 36: 453-7.
 62. Smajilovic S, Schaal-Jensen R, Jabbari R, Smajilovic U, Haunso S, Tfelt-Hansen J. Effect of intermittent versus continuous parathyroid hormone in the cardiovascular system of rats. *Open Cardiovasc Med J* 2010; 4: 110-6.
 63. Katoh Y, Klein KL, Kaplan RA, Sanbom WG, Kurokawa K. Parathyroid hormone has a positive inotropic action in the rat. *Endocrinology* 1981; 109: 2252-4.
 64. Zaruba MM, Huber BC, Brunner S, et al. Parathyroid hormone treatment after myocardial infarction promotes cardiac repair by enhanced neovascularization and cell survival. *Cardiovasc Res* 2008; 77: 722-31.
 65. Huber B, Brunner S, Groebner M, et al. Comparison of parathyroid hormone and G-CSF treatment after myocardial infarction on perfusion and stem cell homing. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298: H1466-71.
 66. Walker MD, Fleischer JB, Di Tullio MR, et al. Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2172-9.
 67. Bhadada SK, Bhansali A, Ahluwalia J, Chanukya GV, Behera A, Dutta P. Anaemia and marrow fibrosis in patients with primary hyperparathyroidism before and after curative parathyroidectomy. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 527-32.
 68. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Ann Intern Med* 2007; 146: 326-39.
 69. Massry SG, Fadda GZ. Chronic renal failure is a state of cellular calcium toxicity. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 81-6.
 70. Molostvov G, James S, Fletcher S, et al. Extracellular calcium-sensing receptor is functionally expressed in human artery. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F946-55.
 71. Tfelt-Hansen J, Hansen JL, Smajilovic S, Terwilliger EF, Haunso S, Sheikh SP. Calcium receptor is functionally expressed in rat neonatal ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H1165-71.
 72. Brown EM. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Am J Med* 1999; 106: 238-53.
 73. Alam M, Kirton JP, Wilkinson FL, et al. Calcification is associated with loss of functional calcium sensing receptor in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 2660-8.
 74. Block GA, Zaun D, Smits G, et al. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010; 78: 578-89.