

Ο ρόλος του ασβεστίου στην αρτηριακή πίεση και στην αντίσταση στην ινσουλίνη

Μ.Ι. Ποικιλίδου
Π.Α. Σαραφίδης
Α.Ν. Λαζαρίδης

Τμήμα Αρτηριακής Υπέρτασης,
Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ασβέστιο του ενδοκυττάριου, όσο και του εξωκυττάριου χώρου επηρεάζει πολλές λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού, αφού αποτελεί πολύ σημαντικό ιόν για ένα μεγάλο φάσμα κυτταρικών λειτουργιών, όπως η σύσπαση των σκελετικών, των καρδιακών και αγγειακών λείων μυϊκών ινών, η αγωγή του νευρικού ερεθίσματος και η σύζευξή της μετά από διέγερση έκκρισης σε όλους τους ενδοκρινείς και εξωκρινείς αδένες. Σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχει σημειωθεί αντίστροφη σχέση μεταξύ διαιτητικού ασβεστίου και υπέρτασης. Παρόμοια συσχέτιση έχει βρεθεί και με την ινσουλινική αντίσταση. Υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί με τους οποίους τόσο η αυξημένη αρτηριακή πίεση όσο και η αντίσταση στην ινσουλίνη επηρεάζουν την ομοιοστασία του ασβεστίου και συγκεκριμένα αυξάνουν τη συγκέντρωση του ελεύθερου ενδοκυττάριου ασβεστίου. Στην παρούσα ανασκόπηση, περιγράφεται η σημασία του ενδοκυττάριου Ca^{2+} στην υπέρταση, την αντίσταση στην ινσουλίνη και ο ρόλος του ως συνδετικός κρίκος των δύο καταστάσεων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ασβέστιο (Ca^{+2}), ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο, είναι πολύ σημαντικό ιόν για ένα μεγάλο φάσμα κυτταρικών λειτουργιών όπως η σύσπαση των σκελετικών, των καρδιακών και αγγειακών λείων μυϊκών ινών, η αγωγή του νευρικού ερεθίσματος και η σύζευξη διέγερσης έκκρισης σε όλους τους ενδοκρινείς και εξωκρινείς ιστούς^{1,2}. Έχουν βρεθεί μεταβολές στα ενδοκυττάρια ιόντα σε άτομα με ιδιοπαθή υπέρταση και μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη σε σχέση με τους υγιείς. Συγκεκριμένα αυξημένα επίπεδα ελεύθερου ενδοκυττάριου Ca^{2+} , καθώς επίσης ελαττωματική δέσμευση και μεταφορά ασβεστίου έχουν βρεθεί σε αιμοπετάλια³, ερυθροκύτταρα⁴, λεμφοκύτταρα^{5,6} και λιποκύτταρα⁷ υπερωματικών ατόμων στους οποίους τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης σχετίζονται ευθέως με το ενδοκυττάριο Ca^{2+} . Σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη (AI) και υπερινσουλιναίμια, τα επίπεδα του ενδοκυττάριου Ca^{2+} είναι αυξημένα ακόμη και όταν δεν συνυπάρχει υπέρταση⁸. Στην παρούσα ανασκόπηση, περιγράφεται η σημασία του ενδοκυττάριου Ca^{2+} στην υπέρταση, την αντίσταση στην ινσουλίνη και ο ρόλος του ως συνδετικός κρίκος των δύο καταστάσεων.

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Υπάρχουν πολλές επιδημιολογικές μελέτες που ερευνούν τη σχέση του διαιτητικού ασβεστίου με την αρτηριακή πίεση⁹⁻¹². Ο Carruccio και συν. συγκέντρωσαν 63 πληθυσμιακές μελέτες που δημοσιεύθηκαν από το 1983 μέχρι και το 1993, από τις οποίες 23, που περιλάμβαναν 38950 άτομα, ήταν κατάλληλες για ποσοτική ανάλυση. Τα στοιχεία στο σύνολό τους έδειξαν ασθενή αντίστροφη σχέση για τη συστολική και διαστολική πίεση και του ασβεστίου που προσλαμβάνεται με τη δίαιτα¹³. Σε δύο άλλες πληθυσμιακές μελέτες, στην πρώτη, μεταξύ 41541 λευκών νοσηλευτριών στις ΗΠΑ, η εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου με λεπτομερές ερωτηματολόγιο, δεν αποτελούσε προγνωστικό δείκτη της εμφάνισης υπέρτασης σε διάστημα παρακολούθησης 4 χρόνων¹⁴ ενώ στη δεύτερη, μεταξύ 6634 μη υπερτασικών ατόμων που εντάχθηκαν στη 10ετούς διάρκειας παρακολούθηση National Examination Survey (NHANES) I, η αυξημένη ΑΠ, αφορούσε λιγότερο στα άτομα που κατανάλωναν περισσότερο ασβέστιο αλλά η επίδραση επηρεαζόταν σημαντικά από την ηλικία, το δείκτη μάζας-σώματος και την κατανάλωση αλκοόλ. Μεταξύ των λεπτοφυών ατόμων ηλικίας κάτω των 40 χρόνων που δεν έκαναν χρήση αλκοόλ, αύξηση του προσλαμβανόμενου ασβεστίου κατά 1 g/ημέρα σχετιζόταν με 41% μείωση του κινδύνου εμφάνισης υπέρτασης¹⁵.

ΑΣΒΕΣΤΙΟ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ – ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Υπάρχει έντονο ενδιαφέρον για το ρόλο της χορήγησης ασβεστίου στην αρτηριακή πίεση, δεδομένου ότι πρόκειται για μία μη-φαρμακολογική παρέμβαση και η πρόσληψή του μπορεί να αυξηθεί με χαμηλό κόστος και χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες¹⁶. Για το λόγο αυτό έχουν διενεργηθεί πολλές κλινικές μελέτες είτε με συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου είτε με εκτίμηση με ερωτηματολόγια της επίδρασης του διαιτητικά προσλαμβανόμενου ασβεστίου στην αρτηριακή πίεση με αντικρουόμενα αποτελέσματα¹⁷⁻²³. Οι μελέτες αυτές συνοψίζονται σε 4 μέτα-αναλύσεις: η πρώτη αφορούσε εγκυμονούσες γυναίκες και έδειξε ότι το χορηγούμενο Ca^{2+} μείωσε σημαντικά τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση καθώς και την προεκλαμψία και συνιστούσε σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο για προεκλαμψία να λαμβάνουν συμπληρωματικά ασβέστιο²⁴. Η δεύτερη αφορούσε το γε-

νικό πληθυσμό και συμπέρανε ότι η χορήγηση ασβεστίου μειώνει τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) τόσο στους υπερτασικούς όσο και στους νορμοτασικούς ασθενείς χωρίς όμως επίδραση στη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ)¹⁶. Σε μία άλλη μέτα-ανάλυση οι Bucher et al βρήκαν παρόμοια αποτελέσματα²⁵, ενώ σε μία πιο πρόσφατη μέτα-ανάλυση από την ίδια ομάδα, βρέθηκε ότι η χορήγηση ασβεστίου μειώνει σε μικρό βαθμό αλλά σημαντικά, τόσο τη ΣΑΠ όσο και τη ΔΑΠ και μάλιστα η διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου έχει την τάση να προκαλεί μεγαλύτερες μειώσεις από την εξωγενή χορήγηση, χωρίς όμως εμφανή παθοφυσιολογική εξήγηση του ευρήματος αυτού²⁶. Στην ίδια κατεύθυνση, η μελέτη Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) έδειξε ότι η ομάδα που έλαβε δίαιτα φτωχή σε νάτριο και πλούσια σε γαλακτοκομικά προϊόντα (με χαμηλά λιπαρά) και κάλιο είχαν μεγαλύτερη πτώση της πίεσής τους από την ομάδα ελέγχου που περιόρισε μόνο το νάτριο της τροφής²⁷. Έτσι η μεικτή εθνική επιτροπή των ΗΠΑ (Joint National Committee – JNC-7) ενσωμάτωσε στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες, τη σύσταση για λήψη γαλακτοκομικών προϊόντων με χαμηλά λιπαρά ως υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση για την καταπολέμηση της υπέρτασης²⁸.

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη σε 41.254 άνδρες χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, έδειξε ότι τα άτομα που βρίσκονταν στο ανώτερο πεμπτημόριο της λήψης γαλακτοκομικών προϊόντων με χαμηλά λιπαρά είχαν 12% μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τα επόμενα 12 χρόνια, από ότι τα άτομα που βρίσκονταν στο κατώτερο πεμπτημόριο κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων²⁹. Σε μεγάλη έρευνα στη Βρετανία, φάνηκε ότι γυναίκες που κατανάλωναν γάλα είχαν 45% μικρότερη πιθανότητα να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη στο μέλλον σε σχέση με αυτές που δεν περιλάμβαναν γάλα στο διαιτολόγιό τους³⁰. Η μελέτη Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) έδειξε ότι η υψηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων από υπέρβαρους νεαρούς άνδρες (18-30 ετών) είχε σαν αποτέλεσμα μείωση του κινδύνου ανάπτυξης του συνδρόμου της αντίστασης στην ινσουλίνη κατά 72% σε σχέση με υπέρβαρους άνδρες με χαμηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων³¹.

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ – ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Η χορήγηση ασβεστίου έχει βρεθεί ότι προκαλεί μείωση της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης για το Ca^{2+} και επομένως μείωση του ενδοκυττάρου ασβεστίου³². Οι Sanchez et al έδειξαν ότι η per os χορήγηση ασβεστίου σε υπερτασικούς αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία στην ινσουλίνη και μειώνει την ενδοαίμοπεταλιακή συγκέντρωση ασβεστίου³³.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Όπως αναφέρθηκε αυξημένα επίπεδα ελεύθερου ενδοκυττάρου Ca^{2+} και αντίστοιχα μειωμένα επίπεδα εξωκυττάρου Ca^{2+} έχουν βρεθεί σε άτομα με ιδιοπαθή υπέρταση^{34,35}.

Η συγκέντρωση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} ρυθμίζεται με τρεις μηχανισμούς:

Πρώτον με τη λειτουργία της αντλίας Na^+, K^+ στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων (vascular smooth muscle cells-VSMC), η οποία οδηγεί κατά σειρά στη μείωση του ενδοκυττάρου Na^+ , την αύξηση της ηλεκτροχημικής βαθμίδωσης Na^+ , την αύξηση της παθητικής ανταλλαγής $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ (είσοδο δύο ιόντων Na^+ και έξοδο ενός ιόντος Ca^{2+}), και τελικώς στη μείωση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} . Παράλληλα, η διέγερση της αντλίας Na^+, K^+ μέσω της διατήρησης της φυσιολογικής διαφοράς δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης αποτρέπει την ενεργοποίηση voltage-dependent διαύλων Ca^{2+} και την είσοδο Ca^{2+} στο κύτταρο. Η διέγερση φυσιολογικά της αντλίας Na^+, K^+ των VSMC συμβάλλει στην επιτέλεση αυτών των λειτουργιών, ενώ η μείωση στη δράση της, μέσω της αύξησης του ενδοκυττάρου Ca^{2+} προάγει την άνοδο της ΑΠ³⁶⁻³⁸.

Ο δεύτερος μηχανισμός μεταφοράς Ca^{2+} από τον ενδοκυττάρου χώρο προς το εξωκυττάρου ή το ενδοπλασματικό δίκτυο και αντίστροφα επιτελείται από μια σειρά ιδιαίτερων συστημάτων μεταφοράς. Η Ca^{2+} -ΑΤΡάση (Ca^{2+} -ΑΤΡάση) ή αντλία Ca^{2+} (Ca^{2+} pump) βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη και τη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου και φυσιολογικά προάγει την ενεργητική μεταφορά του Ca^{2+} προς τον εξωκυττάρου χώρο ή τις αποθήκες του ενδοπλασματικού δικτύου, διατηρώντας έτσι την πολύ χαμηλή συγκέντρωση του Ca^{2+} στον ενδοκυττάρου χώρο σε κατάσταση μη διέγερσης. Για κάθε ιόν Ca^{2+} που μεταφέρεται

απαιτείται η κατανάλωση ενός μορίου ΑΤΡ^{36,39,40}.

Ο τρίτος μηχανισμός μεταφοράς βρίσκεται στις κυτταρικές μεμβράνες και είναι οι διάλυτοι Ca^{2+} που ελέγχονται από υποδοχείς (receptor-operated Ca^{2+} channels), οι οποίοι επιτρέπουν την είσοδο Ca^{2+} στο κύτταρο μετά από διέγερση των υποδοχέων από αντίστοιχους αγωνιστές π.χ. την αγγειοτενσίνη II. Παράλληλα, τουλάχιστον έξι μεγάλες τάξεις voltage-dependent διαύλων Ca^{2+} της κυτταρικής μεμβράνης, με διαφορές στις ιδιότητές τους, υπάρχουν στα θηλαστικά: οι T, L, N, P, Q, και R, εκ των οποίων οι T και L παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία του καρδιαγγειακού συστήματος. Οι διάλυτοι αυτοί ενεργοποιούνται κατά την αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και επιτρέπουν την παθητική είσοδο Ca^{2+} στο κύτταρο. Τέλος, παθητική είσοδος του Ca^{2+} στο κύτταρο μπορεί να γίνει από μη ειδικούς για συγκεκριμένο κατιόν διαύλους, ενώ και τα μιτοχόνδρια του κυττάρου διαθέτουν τουλάχιστον τρία ξεχωριστά συστήματα μεταφοράς Ca^{2+} ^{36,39,40}.

Τα παραπάνω συστήματα εκτρέπονται από τη φυσιολογική τους λειτουργία στα άτομα με υπέρταση. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι στον ορό υπερτασικών ασθενών κυκλοφορούν αναστολείς της Na^+/K^+ -ΑΤΡάσης (Digitalis like factors) που έχουν σαν αποτέλεσμα, αφού αναστέλλουν την αντλία που κατεξοχήν βγάζει το νάτριο από τον ενδοκυττάρου χώρο, να προκαλούν αύξηση του ενδοκυττάρου Na^+ ⁴¹. Η αύξηση του ενδοκυττάρου Na^+ οδηγεί σε αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου διαμέσου αναστολής της αντλίας ανταλλαγής της $\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$.

Η ελάττωση της δραστηριότητας της Ca^{++} -ΑΤΡάσης κατά δύο έως τρεις φορές που βρέθηκε στα ερυθρά αιμοσφαίρια⁴² και στα αιμοπετάλια υπερτασικών⁴³ και ιδιαίτερα από μαύρους ασθενείς⁴⁴ μπορεί να εξηγήσει επίσης σε κάποιο βαθμό την αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{++} που παρατηρείται.

Ένας άλλος μηχανισμός που οδηγεί σε αύξηση του ελεύθερου ενδοκυττάρου Ca^{++} στην υπέρταση είναι η ελαττωμένη ικανότητα της κυτταρικής μεμβράνης να συνδέει τα ιόντα Ca^{++} τόσο στην εξωτερική όσο και στην εσωτερική πλευρά της, που περιγράφηκε για πρώτη φορά στα ερυθρά αιμοσφαίρια υπερτασικών^{45,46}. Η αύξηση αυτή αποδόθηκε, όπως αποδείχθηκε αργότερα, σε ελαττωμένη ικανότητα της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων να συνδέουν το Ca^{++} , πιθανόν λόγω μικρότερου αριθμού θέσεων σύνδεσης των ειδικών πρωτεϊνών της μεμβράνης με τα ιόντα του Ca^{++} και όχι λόγω μείωσης της ελκτικής ικανότητας της

μεμβράνης προς το Ca^{++} .

Το Ca^{2+} του ορού βρίσκεται κάτω από τον αυστηρό έλεγχο της παραθορμόνης. Έτσι ακόμα και μικρή μείωση των επιπέδων ασβεστίου οδηγεί σε αύξηση της παραθορμόνης η οποία κινητοποιεί ασβέστιο από τα οστά και αυξάνει τη νεφρική επαναρρόφησή του. Επιπλέον το Ca^{++} διεγείρει την υδροξυλίωση της 25 υδροξυβιταμίνης D στην πιο δραστική 1,25 διυδροξυβιταμίνη D, η οποία αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο. Επομένως αύξηση της παραθορμόνης μπορεί να προκληθεί όχι μόνο από μείωση του ασβεστίου του ορού αλλά και από έλλειψη βιταμίνης D⁴⁷. Οι ορμόνες αυτές διευκολύνουν την είσοδο του Ca^{++} στα κύτταρα. Συγκεκριμένα η 1,25 διυδροξυβιταμίνη D διεγείρει την είσοδο του ασβεστίου από τους L-διαύλους στα λεία μυϊκά κύτταρα⁴⁸. Για το λόγο αυτό, σε επιδημιολογικές μελέτες υψηλά επίπεδα παραθορμόνης ορού και 1,25 διυδροξυβιταμίνη D, έχουν συσχετιστεί με την υπέρταση⁴⁹⁻⁵².

Ένας νέος παράγοντας που σχετίζεται με την αρτηριακή πίεση και αυξάνεται με τη μειωμένη διαίτητική πρόσληψη ασβεστίου είναι ο παραθυρεοειδικός υπερτασικός παράγοντας (parathyroid hypertensive factor-PHF). Η δραστηριότητα του παράγοντα αυτού έχει βρεθεί αυξημένη στα υπερτασικά άτομα.⁴⁷ Επίσης, ο PHF ενισχύει την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου που προκαλείται από αγγειοσπαστικές ουσίες όπως είναι η νορεπινεφρίνη και είναι πιο δραστικός σε άτομα με χαμηλή ρενίνη και νάτριοευσαιθησία⁴⁷.

Έχει βρεθεί σχέση μεταξύ του κυκλοφορούντος ιονισμένου ασβεστίου και της δραστηριότητας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης⁵³. Επιδημιολογική έρευνα σε αυτήν την κατεύθυνση έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ του ασβεστίου και της αρτηριακής πίεσης σε άτομα υψηλής ρενίνης, αλλά αντίθετα, μία αρνητική συσχέτιση σε άτομα χαμηλής ρενίνης⁵⁴. Το εύρημα αυτό, υπογραμμίζει την κλινική σημασία της φυσιολογικής ατομικής διακύμανσης των ορμονικών παραγόντων, και όχι μόνο την επίδραση του στατικού εξωτερικού περιβάλλοντος, στον καθορισμό της συμβολής του ασβεστίου στην υπέρταση.

Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της σχέσης ασβεστίου και αρτηριακής πίεσης ενισχύουν παρατηρήσεις που έγιναν μετά από εξωγενή χορήγηση ασβεστίου σε υπερτασικούς. Συγκεκριμένα, η χορήγηση ασβεστίου βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία. Η είσοδος ασβεστίου στο κύτταρο μετά από σύνδεση της ακετυλχολίνης στον υποδοχέα της έχει σαν αποτέλεσμα τη σύνδεσή του με την καλμοδουλί-

νη η οποία ενεργοποιεί τη σύνθεσή του NO του ενδοθηλιακού κυττάρου, η οποία μετατρέπει την αργινίνη παρουσία οξυγόνου σε κιτρουλλίνη και οξείδιο του αζώτου (NO). Το NO διαχέεται έξω από το ενδοθηλιακό κύτταρο στις παρακείμενες λείες μυϊκές ίνες και ενεργοποιεί τη γουανιλική κυκλάση συνδεδεμένο με το σίδηρο της αίμης. Η αύξηση της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών και αγγειοδιαστολή⁵⁵. Μελέτη σε επίμυες έδειξε ότι η μειωμένη αρτηριακή χάλαση που παρατηρείται στην υπέρταση λόγω έλλειψης NO βελτιώνεται με αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου⁵⁶. Υπάρχει ακόμη η άποψη ότι η ανωμαλία στην κυτταρική ομοιοστασία του ασβεστίου μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της μειωμένης δραστηριότητας της καλμοδουλίνης, η οποία οδηγεί σε διαταραχή της διατήρησης του αγγειακού τόνου μέσω μείωσης του NO⁵⁷. Ακόμη, έχει βρεθεί ότι η εξωγενής χορήγηση ασβεστίου αυξάνει τη νεφρική αποβολή νατρίου. Αυτή η νατριουρητική ιδιότητα του ασβεστίου αποτελεί έναν από τους μηχανισμούς μείωσης της αρτηριακής πίεσης^{58,59}. Τέλος, το Ca^{2+} του οργανισμού επηρεάζει τη νατριοευσαιθησία⁶⁰⁻⁶³ και συγκεκριμένα η επαρκής πρόσληψη προστατεύει από την ανάπτυξη νατριοευσαιθησίας ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με επαρκή πρόσληψη και άλλων ιόντων όπως κάλιο και μαγνήσιο⁶⁴.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Σήμερα τα περισσότερα δεδομένα συνηγορούν υπέρ του ότι η ινσουλίνη φυσιολογικά προκαλεί μείωση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} και χάλαση στα VSMC με μια σειρά δράσεων σε αυτά τα συστήματα μεταφοράς Ca^{2+} ⁶⁵⁻⁶⁷. Φυσιολογικά η ινσουλίνη διεγείρει την Ca^{2+} -ΑΤΡάση της κυτταρικής μεμβράνης και της μεμβράνης του ενδοπλασματικού δικτύου των VSMC μέσω της 6-φωσφορικής γλυκόζης⁶⁸, προκαλώντας έτσι μείωση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} και χάλαση, ενώ ανάλογη δράση έχει και ο IGF-1^{65,66,69-71}. Εκτός από τη δράση στην Ca^{2+} -ΑΤΡάση, σε σειρά μελετών σε VSMC η ινσουλίνη βρέθηκε να αναστέλλει τόσο τη δραστηριότητα των voltage-dependent διαύλων Ca^{2+} , όσο και τη δραστηριότητα των receptor-operated διαύλων Ca^{2+} κατά την έκθεση των κυττάρων σε διάφορους αγωνιστές, ελαττώνοντας την είσοδο και ενδοκυττάρια απελευθέρωση Ca^{2+} και τη συστολική απάντηση των VSMC⁷²⁻⁷⁷. Οι δράσεις αυτές της ινσουλίνης θεωρείται ότι συμβάλλουν φυσιολογικά in vivo τόσο στην άμεση αγγειο-

διασταλτική της δράση, όσο και σε ανταγωνισμό της δράσης ενδογενών αγγειοσυσπαστικών ουσιών^{65,78}. Παράλληλα, και το NO που απελευθερώνεται με τη δράση της ινσουλίνης από το ενδοθήλιο μπορεί να προκαλέσει μείωση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} στα VSMC, καθώς το NO έχει βρεθεί να ενεργοποιεί άμεσα Ca^{2+} -εξαρτώμενους διαύλους K^+ , γεγονός που οδηγεί τελικά σε μείωση της εισόδου Ca^{2+} στα κύτταρα μέσω voltage-dependent διαύλων του^{79,80}.

Σε καταστάσεις όμως AI όλες αυτές οι φυσιολογικές δράσεις της ινσουλίνης μπορεί να επηρεαστούν με αποτέλεσμα αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} ^{65,66}. Για παράδειγμα, ελαττωμένη δραστηριότητα της αντλίας Na^+/K^+ -ATPάση έχει βρεθεί σε κυτταρικές μεμβράνες από πειραματικά πρότυπα διαβήτη^{81,82} και παχυσαρκίας σε επίμυες⁸³. Σε αποτελέσματα επιδημιολογικής μελέτης, βρέθηκε υπερινσουλιναϊμία, αύξηση του ενδοκυττάρου Na^+ με παράλληλη ελάττωση του ενδοκυττάρου K^+ σε ερυθρά αιμοσφαίρια, γεγονός που έμμεσα υποδηλώνει τη μειωμένη δραστηριότητα της Na^+/K^+ -ATPάσης⁸³. Το εύρημα αυτό δηλώνει ότι η αντλία Na^+/K^+ στους ασθενείς με υπέρταση ή/και παχυσαρκία γίνεται ανθεκτική στη διεγερτική δράση της ινσουλίνης, διαταραχή που είχε βρεθεί νωρίτερα σε ασθενείς με παχυσαρκία και κατά συνέπεια με επιβεβαιωμένη αντίσταση στην ινσουλίνη⁸⁴. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η μείωση της ενεργότητας της Na^+/K^+ -ATPάσης έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυττάρου Na^+ και την ενεργοποίηση της αντλίας ανταλλαγής της Na^+-Ca^{++} , με αποτέλεσμα την αύξηση τελικά του ενδοκυττάρου Ca^{2+} ⁸⁵.

Ακόμη, στα ερυθρά αιμοσφαίρια ασθενών με ΣΔ τύπου 2 βρέθηκε ελαττωμένη δραστηριότητα της Ca^{2+} -ATPάσης και αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} ^{44,69-71}. Σε επίμυες με ΣΔ τύπου 2 ελαττωμένη δραστηριότητα της Ca^{2+} -ATPάσης και αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} , εκτός από τα ερυθρά αιμοσφαίρια βρέθηκε και σε μυϊκά κύτταρα και άλλα είδη κυττάρων⁸⁶. Η παρουσία διαταραχής στη φυσιολογική δράση της ινσουλίνης στην Ca^{2+} -ATPάση σε καταστάσεις AI θα μπορούσε να εξηγήσει τα ευρήματα αυτά. Παράλληλα, σε πειραματόζωα με AI φαίνεται ότι διαταράσσονται και οι φυσιολογικές δράσεις της ινσουλίνης σε άλλα συστήματα μεταφοράς Ca^{2+} , με αποτέλεσμα ανωμαλίες στη μετακίνηση του Ca^{2+} ^{65,66,87,88}. Έχει βρεθεί για παράδειγμα ότι VSMC πειραματόζωων με AI εμφανίζουν σχετικά αυξημένη εισροή Ca^{2+} μετά από έκθεση σε αγγειοσυσπαστικές ουσίες, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί σε ελαττωματική δράση

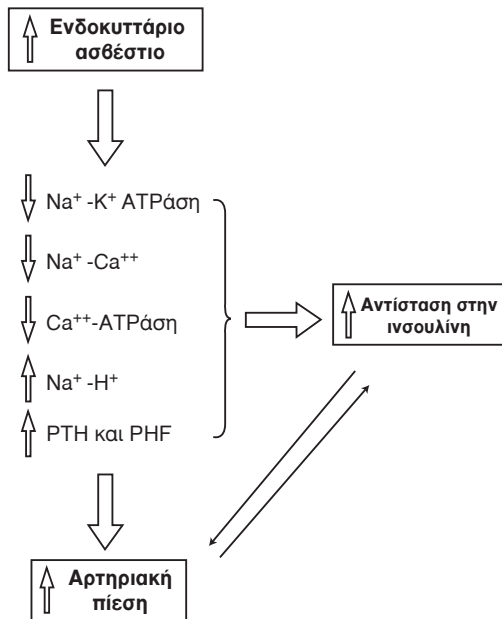
της ινσουλίνης στους receptor-operated διαύλους Ca^{2+} ⁸⁹. Τέλος, η διαταραχή της δράσης της ινσουλίνης στην παραγωγή NO από το ενδοθήλιο σε καταστάσεις AI, μπορεί επίσης να οδηγήσει έμμεσα σε αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} , σύμφωνα με όσα εκτέθηκαν παραπάνω^{79,80}. Συνεπώς, φαίνεται ότι σε καταστάσεις AI η διαταραχή της φυσιολογικής δράσης της ινσουλίνης στα συστήματα μεταφοράς Ca^{2+} των VSMC είναι ένας ακόμη παράγοντας που μπορεί να συμβάλει στη διαταραχή της αγγειοδιαστολής και την αύξηση της ΑΠ^{65,66}.

Πρέπει επίσης να τονισθεί στο σημείο αυτό ότι το ενδοκυττάριο Ca^{2+} μέσω των συστημάτων της καλμοδουλίνης και ορισμένων πρωτεϊνικών φωσφατασών συμμετέχει στον έλεγχο της δραστηριότητας της ανταλλαγής Na^+-H^+ . Συγκεκριμένα, αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} μέσω αυτών των συστημάτων προκαλεί διέγερση της ανταλλαγής Na^+-H^+ ^{87,90,91}, δημιουργώντας με αυτό τον τρόπο ένα φαύλο κύκλο αύξησης του ενδοκυττάρου Na^+ και του ενδοκυττάρου Ca^{2+} σε καταστάσεις AI. Στην εικόνα 1 φαίνονται οι μηχανισμοί με τους οποίους η αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου επηρεάζει την αρτηριακή πίεση και την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Ακόμη, έχειδειχθεί ότι για τη φυσιολογική δράση της ινσουλίνης στην πρόσληψη γλυκόζης από τα λιποκύτταρα και τα VSMC είναι απαραίτητο να υπάρχει ένα «άριστο» επίπεδο ελεύθερου ενδοκυττάρου Ca^{2+} και τα αυξημένα επίπεδα του ιόντος που παρατηρούνται σε καταστάσεις AI μπορεί να συμβάλλουν στην περαιτέρω επιδείνωση της ινσουλινοεξαρτώμενης πρόσληψης γλυκόζης^{66,89,92,93}.

ΤΟ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ ΩΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΣΥΝΔΕΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΙ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Εκτός από το ρόλο της ινσουλίνης στα επίπεδα ενδοκυττάρου Ca^{2+} , αυτό με τη σειρά του παίζει ρόλο στην αντίσταση στην ινσουλίνη δεδομένου ότι αύξησή του πάνω από τα ιδανικά επίπεδα οδηγεί σε μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, πιθανώς μέσω αναστολής της αποφωσφορύλιωσης ινσουλινοευαίσθητων υποστρωμάτων. Σε επίμυες που με υπερέκφραση του γονιδίου *agouti*, που προκαλεί αύξηση του Ca^{2+} στις σκελετικές μυϊκές ίνες έδειξαν ότι η αύξηση αυτή του ενδοκυττάρου Ca^{2+} σε ιστούς-στόχους της ινσουλίνης έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της περιφερικής ινσουλινικής αντίστασης που με τη σειρά της οδηγεί σε



Εικ. 1. Μηχανισμοί με τους οποίους οι διαταραχές στην ομοιοστασία του ενδοκυττάρου ασβεστίου επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση και την αντίσταση στην ινσουλίνη (όπου ↓ σημαίνει μείωση, ↑ σημαίνει αύξηση, PTH: Parathormone, PHF: Parathyroid hypertensive factor).

αύξηση του Ca^{2+} στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και αύξηση της αρτηριακής πίεσης⁹⁴.

Σε μελέτη των Jang και συν.⁹⁵ η προσθήκη ενός χηλικού παράγοντα που ομαλοποιεί τα αυξημένα επίπεδα ενδοκυττάρου Ca^{2+} στα λιποκύτταρα επίμυων, ταυτόχρονα βελτίωσε την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπέρταση. Η παραπάνω παρατήρηση είναι μια ένδειξη που συνηγορεί στο ότι τα αυξημένα επίπεδα ενδοκυττάρου Ca^{2+} μπορεί να αποτελούν το κοινό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο των δύο καταστάσεων⁹⁶.

Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το ενδοκυττάριο Ca^{2+} των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων είχε ευθεία θετική συσχέτιση τόσο με την αρτηριακή πίεση όσο και με τα επίπεδα ινσουλίνης του πλάσματος⁹⁷. Επιπλέον οι Barbagallo και συν. σε μελέτες τους βρήκαν ότι τόσο η υπερινσουλιναίμια και η υπέρταση όσο και η καρδιακή υπερτροφία, συμβαδίζουν με αλλαγές της σταθερής κατάστασης (steady state) των ελεύθερων ενδοκυττάρων Ca^{2+} , Mg^{+} και του κυτταρικού pH^{4,98-101}. Είναι καλά τεκμηριωμένο από τις παραπάνω παρατηρήσεις ότι η αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} είναι ένας κοινός παθοφυσιολογικός δρόμος τόσο για την υπέρταση όσο και για την αντίσταση στην ινσουλίνη. Είναι δύσκολο παρόλα αυτά να διερευνηθεί η

σειρά με την οποία συμβαίνουν οι παραπάνω αλλαγές δεδομένου ότι τόσο η υπέρταση όσο και η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλούν αύξηση των επιπέδων του ενδοκυττάρου Ca^{2+} και η αύξηση αυτή εντείνει τις παραπάνω καταστάσεις. Το ερώτημα αυτό καθώς και ο τρόπος θεραπευτικής επίλυσης είναι ένα ερευνητικό θέμα που περιμένει απαντήσεις στο μέλλον.

SUMMARY

Pikilidou MI, Lasaridis AN, Sarafidis PA. The role of calcium in arterial blood pressure and insulin resistance. Arterial Hypertension 2006; 15: 53-61.

Calcium ions, both intracellular and extracellular, are critically important for a wide spectrum of cellular processes, including skeletal, cardiac and vascular smooth muscle contraction, neural excitability and stimulus-secretion coupling in all endocrine and exocrine tissues. Many epidemiologic studies have reported an inverse relation between dietary calcium and hypertension. Similar associations have been found with insulin resistance. There are many mechanisms by which hypertension and insulin resistance alter calcium homeostasis, mainly by increasing free intracellular calcium. In this review, we discuss the implication of calcium in hypertension and insulin resistance and its role as a possible link between the two conditions.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Barbagallo M, Dominguez LJ, Licata G, Resnick LM. Effects of aging on serum ionized and cytosolic free calcium: relation to hypertension and diabetes. Hypertension 1999; 34: 902-6.
2. Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD. The versatility and universality of calcium signalling. Nat Rev Mol Cell Biol 2000; 1: 11-21.
3. Erne P, Burgisser E, Bolli P, Ji BH, Buhler FR. Free calcium concentration in platelets closely relates to blood pressure in normal and essentially hypertensive subjects. Hypertension 1984; 6: 1166-9.
4. Resnick LM, Gupta RK, Bhargava KK, Gruenspan H, Alderman MH, Laragh JH. Cellular ions in hypertension, diabetes, and obesity. A nuclear magnetic resonance spectroscopic study. Hypertension 1991; 17: 951-7.
5. Barbagallo M, August PA, Resnick LM. Altered cellular calcium responsiveness to insulin in normal and hypertensive pregnancy. J Hypertens 1996; 14: 1081-5.
6. Delva P, Pastori C, Montesi G, Degan M, Paluani F, Lechi A. [Peripheral insulin resistance and free intralymphocyte magnesium and calcium concentrations in patients with essential hypertension]. Arch Mal Coeur Vaiss 1997; 90: 1147-9.
7. Byyny RL, LoVerde M, Lloyd S, Mitchell W, Draznin B.

- Cytosolic calcium and insulin resistance in elderly patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 459-64.
8. Levy J, Gavin JR, 3rd, Sowers JR. Diabetes mellitus: a disease of abnormal cellular calcium metabolism? *Am J Med* 1994; 96: 260-73.
 9. Morikawa Y, Nakagawa H, Okayama A, et al. A cross-sectional study on association of calcium intake with blood pressure in Japanese population. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 105-10.
 10. Jorde R, Bonna KH. Calcium from dairy products, vitamin D intake, and blood pressure: the Tromso Study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1530-5.
 11. Thomsen K, Nilas L, Christiansen C. Dietary calcium intake and blood pressure in normotensive subjects. *Acta Med Scand* 1987; 222: 51-6.
 12. Lijnen P, Petrov V. Dietary calcium, blood pressure and cell membrane cation transport systems in males. *J Hypertens* 1995; 13: 875-82.
 13. Cappuccio FP, Elliott P, Allender PS, Pryer J, Follman DA, Cutler JA. Epidemiologic association between dietary calcium intake and blood pressure: a meta-analysis of published data. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 935-45.
 14. Ascherio A, Hennekens C, Willett WC, et al. Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hypertension* 1996; 27: 1065-72.
 15. Dwyer JH, Li L, Dwyer KM, Curtin LR, Feinleib M. Dietary calcium, alcohol, and incidence of treated hypertension in the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 828-38.
 16. Allender PS, Cutler JA, Follmann D, Cappuccio FP, Pryer J, Elliott P. Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 1996; 124: 825-31.
 17. Cappuccio FP, Markandu ND, Singer DR, Smith SJ, Shore AC, MacGregor GA. Does oral calcium supplementation lower high blood pressure? A double blind study. *J Hypertens* 1987; 5: 67-71.
 18. Galloe AM, Graudal N, Moller J, Bro H, Jorgensen M, Christensen HR. Effect of oral calcium supplementation on blood pressure in patients with previously untreated hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Hum Hypertens* 1993; 7: 43-5.
 19. Kynast-Gales SA, Massey LK. Effects of dietary calcium from dairy products on ambulatory blood pressure in hypertensive men. *J Am Diet Assoc* 1992; 92: 1497-501.
 20. Strazzullo P, Siani A, Gugliemi S, et al. Controlled trial of long-term oral calcium supplementation in essential hypertension. *Hypertension* 1986; 8: 1084-8.
 21. Mu JJ, Liu ZQ, Liu WM, et al. Reduction of blood pressure with calcium and potassium supplementation in children with salt sensitivity: a 2-year double-blinded placebo-controlled trial. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 479-83.
 22. Dwyer JH, Dwyer KM, Scribner RA, et al. Dietary calcium, calcium supplementation, and blood pressure in African American adolescents. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 648-55.
 23. Reid IR, Horne A, Mason B, Ames R, Bava U, Gamble GD. Effects of calcium supplementation on body weight and blood pressure in normal older women: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3824-9.
 24. Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ, et al. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama* 1996; 275: 1113-7.
 25. Bucher HC, Cook RJ, Guyatt GH, et al. Effects of dietary calcium supplementation on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama* 1996; 275: 1016-22.
 26. Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 1999; 12: 84-92.
 27. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
 28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama* 2003; 289: 2560-72.
 29. Choi HK, Willett WC, Stampfer MJ, Rimm E, Hu FB. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 997-1003.
 30. Lawlor DA, Ebrahim S, Timpson N, Davey Smith G. Avoiding milk is associated with a reduced risk of insulin resistance and the metabolic syndrome: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 808-811.
 31. Pereira MA, Jacobs DR, Jr., Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *Jama* 2002; 287: 2081-9.
 32. Kawano Y, Yoshimi H, Matsuoka H, Takishita S, Omae T. Calcium supplementation in patients with essential hypertension: assessment by office, home and ambulatory blood pressure. *J Hypertens* 1998; 16: 1693-9.
 33. Sanchez M, de la Sierra A, Coca A, Poch E, Giner V, Urbano-Marquez A. Oral calcium supplementation reduces intraplatelet free calcium concentration and insulin resistance in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1997; 29: 531-6.
 34. Buhler FR, Resink TJ. Platelet membrane and calcium control abnormalities in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1988; 1: 42-6.
 35. Lechi C, Sinigaglia D, Corsato M, Covi G, Arosio E, Lechi A. Intracellular free Ca²⁺ in platelets of essential hypertensive patients. Lack of correlation with clinical and laboratory data. *J Hum Hypertens* 1988; 2: 49-52.
 36. Reuter H. Sodium-calcium exchange. Ins and outs of Ca²⁺ transport. *Nature* 1991; 349: 567-8.

37. *Lijnen P.* Alterations in sodium metabolism as an etiological model for hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 377-99.
38. *Sweeney G, Klip A.* Mechanisms and consequences of Na⁺,K⁺-pump regulation by insulin and leptin. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2001; 47: 363-72.
39. *Triggle DJ.* Calcium transport and calmodulin. In: *Izzo JL, Black HR, eds. Hypertension Primer, 2nd ed., 2nd ed.* Baltimore: Lipincott Williams & Wilkins, 1999: 58-60.
40. *Triggle DJ.* Calcium-channel antagonists: mechanisms of action, vascular selectivities, and clinical relevance. *Cleve Clin J Med* 1992; 59: 617-27.
41. *Carroll JS, Seely EW, Tao QF, Graves SW.* Digitalis-like factor response to hyperinsulinemia accompanying a euglycemic hyperinsulinemic clamp or oral glucose tolerance test. *Life Sci* 2001; 69: 829-37.
42. *Pokudin NI, Orlov SN, Postnov Iu V.* [The Ca pump and Ca ATPase in the erythrocytes of patients with hypertension: disorders detected in cytoskeletal membranes and in solubilized Ca ATPase]. *Kardiologiia* 1986; 26: 94-9.
43. *Vincenzi FF, Morris CD, Kinsel LB, Kenny M, McCarron DA.* Decreased calcium pump adenosine triphosphatase in red blood cells of hypertensive subjects. *Hypertension* 1986; 8: 1058-66.
44. *Zemel MB, Bedford BA, Zemel PC, Marwah O, Sowers JR.* Altered cation transport in non-insulin-dependent diabetic hypertension: effects of dietary calcium. *J Hypertens Suppl* 1988; 6: S228-30.
45. *Furspan PB, Rinaldi GJ, Hoffman K, Bohr DF.* Dietary calcium and cell membrane abnormality in genetic hypertension. *Hypertension* 1989; 13: 727-30.
46. *Cirillo M, Trevisan M, Laurenzi M.* Calcium binding capacity of erythrocyte membrane in human hypertension. *Hypertension* 1989; 14: 152-5.
47. *Jorde R, Sundsfjord J, Haug E, Bonna KH.* Relation between low calcium intake, parathyroid hormone, and blood pressure. *Hypertension* 2000; 35: 1154-9.
48. *Shan J, Resnick LM, Lewanczuk RZ, Karpinski E, Li B, Pang PK.* 1,25-dihydroxyvitamin D as a cardiovascular hormone. Effects on calcium current and cytosolic free calcium in vascular smooth muscle cells. *Am J Hypertens* 1993; 6: 983-8.
49. *Brickman AS, Nyby MD, von Hungen K, Eggena P, Tuck ML.* Calcitropic hormones, platelet calcium, and blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 1990; 16: 515-22.
50. *Morfis L, Smerdely P, Howes LG.* Relationship between serum parathyroid hormone levels in the elderly and 24 h ambulatory blood pressures. *J Hypertens* 1997; 15: 1271-6.
51. *Young EW, McCarron DA, Morris CD.* Calcium regulating hormones in essential hypertension. Importance of gender. *Am J Hypertens* 1990; 3: 161S-166S.
52. *Resnick LM, Muller FB, Laragh JH.* Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986; 105: 649-54.
53. *Resnick LM, Laragh JH, Sealey JE, Alderman MH.* Divalent cations in essential hypertension. Relations between serum ionized calcium, magnesium, and plasma renin activity. *N Engl J Med* 1983; 309: 888-91.
54. *Hunt SC, Williams RR, Kuida H.* Different plasma ionized calcium correlations with blood pressure in high and low renin normotensive adults in Utah. *Am J Hypertens* 1991; 4: 1-8.
55. *Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH.* Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; 120: 227-37.
56. *Jolma P, Kalliovalkama J, Tolvanen JP, et al.* High-calcium diet enhances vasorelaxation in nitric oxide-deficient hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H1036-43.
57. *McCarron DA, Hatton D, Rouillet JB, Rouillet C.* Dietary calcium, defective cellular Ca²⁺ handling, and arterial pressure control. *Can J Physiol Pharmacol* 1994; 72: 937-44.
58. *Lasaridis AN, Kaisis CN, Zananiri KI, Syrganis CD, Tourkantonis AA.* Increased natriuretic ability and hypotensive effect during short-term high calcium intake in essential hypertension. *Nephron* 1989; 51: 517-23.
59. *Lasaridis AN, Sofos AB.* Calcium diet supplementation increases urinary sodium excretion in essential hypertension. *Nephron* 1987; 45: 250.
60. *Saito K, Sano H, Furuta Y, et al.* Calcium supplementation in salt-dependent hypertension. *Contrib Nephrol* 1991; 90: 25-35.
61. *Oparil S, Chen YF, Jin HK, Yang RH, Wyss JM.* Dietary Ca²⁺ prevents NaCl-sensitive hypertension in spontaneously hypertensive rats via sympatholytic and renal effects. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 227S-236S.
62. *Jirakulsomchok S, Mozaffari MS, Oparil S, Wyss JM.* Dietary Ca²⁺ increases natriuretic and diuretic responses to volume loading in NaCl-sensitive spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1990; 8: 947-51.
63. *Haddy FJ.* Roles of sodium, potassium, calcium, and natriuretic factors in hypertension. *Hypertension* 1991; 18: III179-83.
64. *McCarron DA.* Role of adequate dietary calcium intake in the prevention and management of salt-sensitive hypertension. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 712S-716S.
65. *Sowers JR.* Effects of insulin and IGF-I on vascular smooth muscle glucose and cation metabolism. *Diabetes* 1996; 45 Suppl 3: S47-51.
66. *Sowers JR, Draznin B.* Insulin, cation metabolism and insulin resistance. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998; 9: 223-33.
67. *Tsuda K.* Hyperinsulinemia, intracellular calcium, and membrane function in essential hypertension. *American Journal of Hypertension* 2003; 16: 95.
68. *Zemel MB.* Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: implications in obesity, insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 1998; 188: 129-36.
69. *Schaefer W, Priessen J, Mannhold R, Gries AF.* Ca²⁺-Mg²⁺-ATPase activity of human red blood cells in healthy and diabetic volunteers. *Klin Wochenschr* 1987; 65: 17-21.
70. *Zemel MB, Johnson BA, Ambrozy SA.* Insulin-stimulated

- vascular relaxation. Role of Ca^{2+} -ATPase. *Am J Hypertens* 1992; 5: 637-41.
71. *Levy J, Zemel MB, Sowers JR.* Role of cellular calcium metabolism in abnormal glucose metabolism and diabetic hypertension. *Am J Med* 1989; 87: 7S-16S.
 72. *Standley PR, Zhang F, Ram JL, Zemel MB, Sowers JR.* Insulin attenuates vasopressin-induced calcium transients and a voltage-dependent calcium response in rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1991; 88: 1230-6.
 73. *Saito F, Hori MT, Fittingoff M, Hino T, Tuck ML.* Insulin attenuates agonist-mediated calcium mobilization in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1993; 92: 1161-7.
 74. *Kahn AM, Seidel CL, Allen JC, O'Neil RG, Shelat H, Song T.* Insulin reduces contraction and intracellular calcium concentration in vascular smooth muscle. *Hypertension* 1993; 22: 735-42.
 75. *Touyz RM, Tolloczko B, Schiffrin EL.* Insulin attenuates agonist-evoked calcium transients in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1994; 23: 125-8.
 76. *Kahn AM, Allen JC, Seidel CL, Song T.* Insulin inhibits serotonin-induced Ca^{2+} influx in vascular smooth muscle. *Circulation* 1994; 90: 384-90.
 77. *Han SZ, Ouchi Y, Karaki H, Orimo H.* Inhibitory effects of insulin on cytosolic Ca^{2+} level and contraction in the rat aorta. Endothelium-dependent and -independent mechanisms. *Circ Res* 1995; 77: 673-8.
 78. *Sowers JR.* Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology. *Hypertension* 1997; 29: 691-9.
 79. *Bolotina VM, Najibi S, Palacino JJ, Pagano PJ, Cohen RA.* Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature* 1994; 368: 850-3.
 80. *Kahn AM, Husid A, Allen JC, Seidel CL, Song T.* Insulin acutely inhibits cultured vascular smooth muscle cell contraction by a nitric oxide synthase-dependent pathway. *Hypertension* 1997; 30: 928-33.
 81. *el-Seifi S, Freiberg JM, Kinsella J, Cheng L, Sacktor B.* Na^+ - H^+ exchange and Na^+ -dependent transport systems in streptozotocin diabetic rat kidneys. *Am J Physiol* 1987; 252: R40-7.
 82. *De Luise M, Blackburn GL, Flier JS.* Reduced activity of the red-cell sodium-potassium pump in human obesity. *N Engl J Med* 1980; 303: 1017-22.
 83. *Halkin H, Modan M, Shefi M, Almog S.* Altered erythrocyte and plasma sodium and potassium in hypertension, a facet of hyperinsulinemia. *Hypertension* 1988; 11: 71-7.
 84. *Mott DM, Clark RL, Andrews WJ, Foley JE.* Insulin-resistant Na^+ pump activity in adipocytes from obese humans. *Am J Physiol* 1985; 249: E160-4.
 85. *Magyar CE, Wang J, Azuma KK, McDonough AA.* Reciprocal regulation of cardiac Na-K-ATPase and Na/Ca exchanger: hypertension, thyroid hormone, development. *Am J Physiol* 1995; 269: C675-82.
 86. *Levy J, Sowers JR, Zemel MB.* Abnormal Ca^{2+} -ATPase activity in erythrocytes of non-insulin-dependent diabetic rats. *Horm Metab Res* 1990; 22: 136-40.
 87. *Mitsuhashi T, Ives HE.* Intracellular Ca^{2+} requirement for activation of the Na^+ / H^+ exchanger in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1988; 263: 8790-5.
 88. *Standley PR, Rose KA, Sowers JR.* Increased basal arterial smooth muscle glucose transport in the Zucker rat. *Am J Hypertens* 1995; 8: 48-52.
 89. *Standley PR, Ram JL, Sowers JR.* Insulin attenuation of vasopressin-induced calcium responses in arterial smooth muscle from Zucker rats. *Endocrinology* 1993; 133: 1693-9.
 90. *Aviv A.* The roles of cell Ca^{2+} , protein kinase C and the Na^+ - H^+ antiport in the development of hypertension and insulin resistance. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1049-63.
 91. *Aviv A.* The links between cellular Ca^{2+} and Na^+ / H^+ exchange in the pathophysiology of essential hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9: 703-7.
 92. *Begum N, Leitner W, Reusch JE, Sussman KE, Draznin B.* GLUT-4 phosphorylation and its intrinsic activity. Mechanism of Ca^{2+} -induced inhibition of insulin-stimulated glucose transport. *J Biol Chem* 1993; 268: 3352-6.
 93. *Sun G, Vasdev S, Martin GR, Gadag V, Zhang H.* Altered Calcium Homeostasis Is Correlated With Abnormalities of Fasting Serum Glucose, Insulin Resistance, and β -Cell Function in the Newfoundland Population. *Diabetes* 2005; 54: 3336-3339.
 94. *Zemel MB.* Insulin resistance vs. hyperinsulinemia in hypertension: insulin regulation of Ca^{2+} transport and Ca^{2+} -regulation of insulin sensitivity. *J Nutr* 1995; 125: 1738S-1743S.
 95. *Jang YJ, Ryu HJ, Choi YO, Kim C, Leem CH, Park CS.* Improvement of insulin sensitivity by chelation of intracellular Ca^{2+} in high-fat-fed rats. *Metabolism* 2002; 51: 912-8.
 96. *Jang YJ, Ryu HJ, Choi YO, et al.* Effects of an intracellular Ca^{2+} chelator on insulin resistance and hypertension in high-fat-fed rats and spontaneously hypertensive rats. *Metabolism* 2004; 53: 269-72.
 97. *Sela S, Shurtz-Swirski R, Farah R, et al.* A link between polymorphonuclear leukocyte intracellular calcium, plasma insulin, and essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 291-5.
 98. *Resnick LM, Gupta RK, Gruenspan H, Alderman MH, Laragh JH.* Hypertension and peripheral insulin resistance. Possible mediating role of intracellular free magnesium. *Am J Hypertens* 1990; 3: 373-9.
 99. *Barbagallo M, Gupta RK, Bardicef O, Bardicef M, Resnick LM.* Altered ionic effects of insulin in hypertension: role of basal ion levels in determining cellular responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1761-5.
 100. *Barbagallo M, Gupta RK, Resnick LM.* Cellular ions in NIDDM: relation of calcium to hyperglycemia and cardiac mass. *Diabetes Care* 1996; 19: 1393-8.
 101. *Resnick LM.* Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of "syndrome X". *Am J Hypertens* 1993; 6: 123S-134S.