

EFFET DE LA PARATHYROÏDECTOMIE (PTX) SUR L'ÉVOLUTION DE LA PRESSION ARTÉRIELLE CHEZ LES RATS MALES ET FEMELLES DE SOUCHE SPONTANÉMENT HYPERTENDUE (SHR)

Reçu le 23/12/2009 – Accepté le 08/05/2011

N. BOULEBDA¹, A. GAIRARD²

1: Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, Chalet des Pins, Constantine, Algérie.

2: Faculté de Pharmacie, Université de Strasbourg, 74 Route du Rhin, France.

nadji.boulebd@laposte.net

Résumé

L'ablation chirurgicale des parathyroïdes (PTX) effectuée au sevrage ralentit le développement de l'hypertension chez les rats mâles de souches Lyonnaise (LH) et spontanément hypertendu (SHR). Dans ce travail nous avons cherché à étudier l'effet de la parathyroïdectomie sur l'évolution de la pression artérielle systolique (PAS) chez les rats jeunes et âgés mâles et femelles de souche SHR. Les valeurs obtenues du calcium plasmatique total (mmol/L) mesurés à l'âge de 6, 10, 22 et à 36 semaines indiquent une diminution significative ($p < 0,001$) de la calcémie (d'environ 30 %) chez les rats parathyroïdectomisés (PTX) mâles et femelles, avec un redressement significatif ($p < 0,05$) de la calcémie avec l'âge chez rats femelles. La PTX ralentit l'élévation de la pression artérielle ($p < 0,01$) chez les rats jeunes et âgés mâles SHR, par contre la PAS n'est pas significativement modifiée après parathyroïdectomie chez les femelles et durant toute la période d'essai. En conclusion, l'absence de l'effet de la parathyroïdectomie sur l'évolution de la PAS chez les rats jeunes et âgés femelles est probablement liée au redressement de la calcémie et à l'implication directe et/ou indirecte des facteurs biologiques liés au sexe qu'à la souche hypertendue SHR.

Mots clés: Parathyroïdectomie, Pression artérielle, Sexe, Age, rat spontanément hypertendu.

Abstract

The removal of parathyroid glands (PTX) decreases the development of hypertension in young spontaneously hypertensive rats (SHR) and Lyon hypertensive (LH) rats. The purpose of our study was to investigate the effect of parathyroidectomy on chronic evolution of systolic blood pressure (SBP) in young and in aged male and female SHR rats. Our results indicate that PTX significantly reduces total plasma calcium (mmol/L) in 6, 10, 22, and 36 weeks old male and female rats (mean decrease: 30%, $p < 0.001$). On the other hand, we observed that the systolic blood pressure (SBP) was lessened significantly in young and aged male SHR rats ($p < 0.01$); nevertheless SBP was not significantly affected by PTX in female rats. In conclusion, The inhibitory effect PTX on hypertension development is not found in female rats, may be linked to the straightening plasma calcium level and other sex-dependant factors.

Key words: Parathyroidectomy, Blood pressure, Sexe, Age, Spontaneously hypertensive rat.

ملخص

Chez les mammifères, Les glandes parathyroïdes participent directement et/ou indirectement à la régulation de pression artérielle dans plusieurs modèles d'hypertension [1, 2, 3]. Des travaux cliniques ont montré une augmentation de la pression artérielle ainsi que l'altération du fonctionnement cardiaque chez les patients souffrant d'une hyperparathyroïdie primaire ou secondaire [4, 5, 6].

De plus, comme chez l'homme hypertendu, un facteur hypertenseur circulant, d'origine parathyroïdienne (PHF), à été mis en évidence chez le rat spontanément hypertendu de souche SHR et dénommé PHF «Parathyroid Hypertensive Factor» [7, 8]. Certains auteurs ont rapporté une augmentation de la concentration de l'hormone parathyroïdienne (PTH) circulante chez les patients hypertendus [3, 9, 10] associent les variations de PTH avec celle de l'activité rénine plasmatique.

L'ablation des glandes parathyroïdes effectuée à l'âge de cinq semaines freine l'élévation de pression artérielle chez les rats mâles hypertendus de souche SHR [2] Lyonnaise (LH) [11], ainsi que chez le rat en hypertension minéral corticoïde (DOCA + Sel) [12]. Par ailleurs *ex vivo* la parathyroïdectomie potentialise la réponse contractile à la noradrénaline de l'aorte thoracique de rat génétiquement hypertendu LH et SHR [13, 14] ainsi que chez le rat normotendu WKY [14].

La parathyroïdectomie (PTX) entraîne de façon systématique une diminution du taux du calcium plasmatique et tissulaire cardiovasculaire chez le rat [15, 16]. L'intervention de l'ion de calcium a été souvent évoqué dans les processus de régulation de la pression artérielle dans différents modèles d'hypertension [9, 11].

Des travaux expérimentaux ont montré qu'une variation de rapport en calcium plasmatique en aigue ou en chronique module la pression artérielle ([12, 17, 18, 11] Ces faits suggèrent un rôle possible du calcium à des niveaux variés dans le processus pathologique de l'hypertension artérielle primaire et expérimentale.

MATERIELS ET METHODES

Matériels (animaux)

Nous avons travaillé sur le modèle de rat génétiquement hypertendu (SHR), sélectionnés à partir de la souche Wistar.

Pour cette étude, nous avons utilisé 20 rats mâles et 20 rats femelles. Les animaux nous sont adressés juste après le sevrage à l'âge de 4 semaines, ils subissent une période d'adaptation d'une semaine dans l'animalerie du laboratoire avant toute expérimentation. Tous les groupes contrôles (témoins) et parathyroïdectomisés (PTX) sont maintenus dans des conditions constantes de température ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) avec un éclairage artificiel de 12h (de 08h à 20 h). Ils sont libre accès à leur nourriture et à leur boisson. Tous les animaux reçoivent sous forme de bouchon un régime normocalcique standard utilisé pour l'élevage dont la teneur

en calcium est de 0,9 g/100g. Ce régime est équilibré en vitamines et sels minéraux et provient de l'Usine d'Alimentation Rationnelle (UAR, Villemoisson, 91360, Epinay sur Orge). Les rats quel que soit leur âge, boivent de l'eau distillée.

Produits chimiques

Les produits que nous avons utilisés pendant notre étude sont les suivants: Héparine (Sanofi choay, Paris, France), Chlorhydrate de Kétamine (Substantia, Division santé, Courbevoie, France), Xylazine hydrochloride (Sigma Chemical Co. St Louis, USA).

METHODES EXPERIMENTALES

Parathyroïdectomie (PTX)

L'ablation bilatérale de glandes parathyroïdes est pratiquée à l'âge de cinq semaines sous anesthésie générale au kétamine/xylazine (50/10 mg/kg, par voie intrapéritonéale [19]. L'ablation a été réalisée sous loupe binoculaire (X5). Les animaux témoins (contrôles) sont également anesthésiés et leur trachée mise à nu afin qu'ils subissent le même stress opératoire (opération simulée). L'efficacité de l'opération est vérifiée 3 à 4 jours après par la mesure de la calcémie. Seuls les animaux dont le niveau de calcium plasmatique total est inférieur à 1,90 mmol/l sont considérés comme parathyroïdectomisés (PTX).

Dosage du calcium plasmatique

La mesure de la calcémie est une technique qui permet de vérifier la présence fonctionnelle des glandes parathyroïdes. Les prélèvements sanguins ont été effectués (3-4 jours après PTX) par ponction du sinus rétro-orbitaire, sous légère anesthésie générale à l'éther. La paroi du sinus est perforée à l'aide d'une tube capillaire que l'on introduit dans l'angle postérieur de l'œil, le sang est collecté dans des tubes à essai héparinés (héparine à 5000 UI/ml, 12,5 UI d'héparine par ml de sang).

Le calcium total est évalué par une technique fluorimétrique à la calcéine à l'aide d'un appareil Corning 940^R (Corning Analyser 940, Halstead, UK). Une deuxième vérification du calcium plasmatique est effectuée le jour même de chaque essai de façon systématique.

Mesure de la pression artérielle systolique

La mesure de la pression artérielle systolique (PAS) est effectuée par une méthode oscillométrique (PE 300, Narco-BIOSYSTEMS, Distribué par Roucaire, Vélizy, France) le matin pur éviter les variations dues rythme circadien. Les animaux vigiles, sont tout d'abord préchauffés pendant 10 minutes dans une enceinte maintenue à 37° , pour dilater l'artère caudale. Les oscillations du pouls transmises et enregistrées par un Physiograph MK III (Narco-BIOSYSTEMS).

Analyse statistiques des données

Les résultats sont exprimés en moyenne plus ou moins l'erreur type sur la moyenne (Moyenne \pm E.S.M). Les différentes moyennes ont été comparées à l'aide du test *t* de Student pour séries non appariées ou par une analyse de variance à 1 ou 2 niveaux. Le niveau de la probabilité pour le rejet de l'hypothèse nulle est de 5 pour cent.

RESULTATS

Calcium plasmatique totale

Le calcium plasmatique total (mmol/L) est déterminé à l'âge de 6, 10, 22 et 36 semaines chez rats mâles et femelles de souche SHR (Tableau1).

Les résultats obtenus, montrent une différence légèrement significative ($p < 0,05$) entre les rats contrôles mâles et contrôles femelles, avec une calcémie des rats mâles comprise entre 2,43 et 2,50 mmol/l contre une calcémie de 2,3 à 2,39 mmol/l observée chez les rats femelles. Quelque soit le sexe des animaux contrôles (non parathyroïdectomisés), la concentration du calcium plasmatique totale reste stable est identique entre les rats jeunes âgés de 6 semaines et ceux âgés de 36 semaines.

Chez les rats mâles, le calcium plasmatique est significativement diminué chez rats parathyroïdectomisés (PTX) par rapport aux rats contrôles du même âge ($p < 0,001$). Cette diminution est persiste chez les rats les plus âgés (une diminution d'environ 27% une semaine après PTX et de 25% à l'âge de 36 semaines).

Tableau 1: Effet de la parathyroïdectomie (PTX) sur l'évolution de la pression artérielle systolique (PAS; mmol/l) chez les rats mâles et femelles spontanément hypertendus (SHR) âgés de 6, 10, 22 et de 36 semaines.

Age (semaine)	Groupe	Mâles			Femelles		
		N	Calcium (mmol/l)	PAS (mmHg)	N	Calcium (mmol/l)	PAS (mmHg)
6	Contrôle	10	2,50 \pm 0,03	125 \pm 3,0 ^{¥¥¥ §§§}	10	2,35 \pm 0,02	121 \pm 3,0 ^{¥¥¥ §§§}
	PTX	10	1,83 \pm 0,02 ^{***}	127 \pm 2,0 ^{¥¥¥ §}	9	1,70 \pm 0,02 ^{***}	122 \pm 3,0 ^{¥¥¥ §§§}
10	Contrôle	10	2,50 \pm 0,02	151 \pm 2,0 ^{¥¥¥}	10	2,30 \pm 0,03	151 \pm 2,0 [¥]
	PTX	10	1,80 \pm 0,05 ^{***}	135 \pm 3,0 ^{*** ¥¥¥}	7	1,70 \pm 0,07 ^{***}	146 \pm 7,0 [¥]
22	Contrôle	6	2,43 \pm 0,01	191 \pm 2,4	10	2,39 \pm 0,04	160 \pm 1,6 ^{##}
	PTX	6	1,87 \pm 0,04 ^{***}	179 \pm 4,0 [*]	7	2,0 \pm 0,07 ^{***}	159 \pm 1,7
36	Contrôle	6	2,49 \pm 0,02	191 \pm 2,0	10	2,36 \pm 0,02	165 \pm 2,0 ^{##}
	PTX	6	1,88 \pm 0,04 ^{***}	182 \pm 2,0 [*]	7	2,02 \pm 0,04 ^{***}	160 \pm 3,3

Le résultat représente la Moyenne \pm E.S.M. pour un nombre (N) d'animaux de 6 à 10 par groupe.

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$: versus rats contrôles du même âge. ## $p < 0,01$: versus rats mâles du même âge. § $p < 0,05$; §§§ $p < 0,001$: versus rats âgés de 10 semaines dans le même groupe. ¥ $p < 0,05$, ¥¥¥ $p < 0,001$: versus rats âgés de 22 et 36 semaines dans le même groupe.

Chez les rats femelles, La concentration plasmatique en calcium total est significativement diminuée après parathyroïdectomie (PTX), avec une diminution observée à 6 semaines (de 28%) proche de celle enregistrée chez rats mâles du même âge. Au cours des semaines suivantes, on constate un redressement significatif ($p < 0,05$) de la calcémie avec l'âge chez rats femelles PTX, mais le niveau de la calcémie reste toujours légèrement plus bas que chez les rats contrôles âgés de 36 semaines.

Le résultat représente la Moyenne \pm E.S.M. pour un nombre d'animaux de 6 à 10 par groupe.

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$: versus rats contrôles du même âge.
 ## $p < 0,01$: versus rats mâles du même âge. § $p < 0,05$; §§§ $p < 0,001$: versus rats âgés de 10 semaines dans le même groupe. ¥ $p < 0,05$; ¥¥¥ $p < 0,001$: versus rats âgés de 06 semaines dans le même groupe

Pression artérielle systolique (PAS)

Les résultats obtenus chez les rats contrôles indiquent une pression artérielle systolique (PAS; mmHg) statistiquement identique chez les rats jeunes mâles et femelles âgés de 6 et de 10 semaines (Tableau, figure). A 22 semaines d'âge, une élévation plus importante de pression observée chez les rats contrôles mâles par rapport aux femelles ($p < 0,01$), pour atteindre des valeurs de 191 mm Hg chez les mâles et de 160 mm Hg les rats femelles de même âge.

L'évolution de la pression artérielle des rats contrôles est nettement freinée chez les rats âgés de 36 semaines mâles et femelles de même groupe, avec des valeurs de PAS obtenues (tableau) statistiquement identique à ceux enregistrés à 22 semaines chez les animaux du même groupe.

Quel que soit l'âge, on constate une diminution significative ($p < 0,01$) de l'élévation de la pression artérielle après parathyroïdectomie (PTX) chez les rats mâles hypertendus âgés de 10, 22 et de 36 semaines. L'effet de la PTX est statistiquement absent chez les rats femelles comparés aux rats contrôles. Malgré la parathyroïdectomie la pression artérielle systolique reste toujours supérieure ($p < 0,001$) chez les rats mâles par rapport aux femelles du même âge (tableau1, figure1).

DISCUSSION

La parathyroïdectomie effectuée à l'âge de cinq semaines diminue le calcium plasmatique total, une baisse qui a été parallèlement observée chez les rats spontanément hypertendus mâles et femelles. Cette hypocalcémie liée à la PTX est précédemment indiquée dans travaux réalisés chez le rat SHR [2] et chez le rat hypertendu de souche lyonnaise (LH) [11]. D'autres travaux ont montré une diminution très importante de la concentration plasmatique en calcium ionisé chez les rats mâles PTX LH et SHR [11], [20], avec une altération de la résorption du calcium osseux chez le rat normotendu Wistar parathyroïdectomisé [21].

La diminution du calcium plasmatique total chez les rats PTX est probablement liée à une baisse ou à l'absence de l'hormone parathyroïdienne (PTH), inducteur de la production de calcitriol qui favorise à son tour l'absorption du calcium intestinal [21]. Les valeurs de la calcémie mesurée chez les rats PTX âgés de 22 et de 36 semaines, montrent un redressement du taux du calcium plasmatique les rats SHR femelles, malgré cette élévation de la calcémie, le niveau reste toujours inférieur à celui des animaux contrôles.

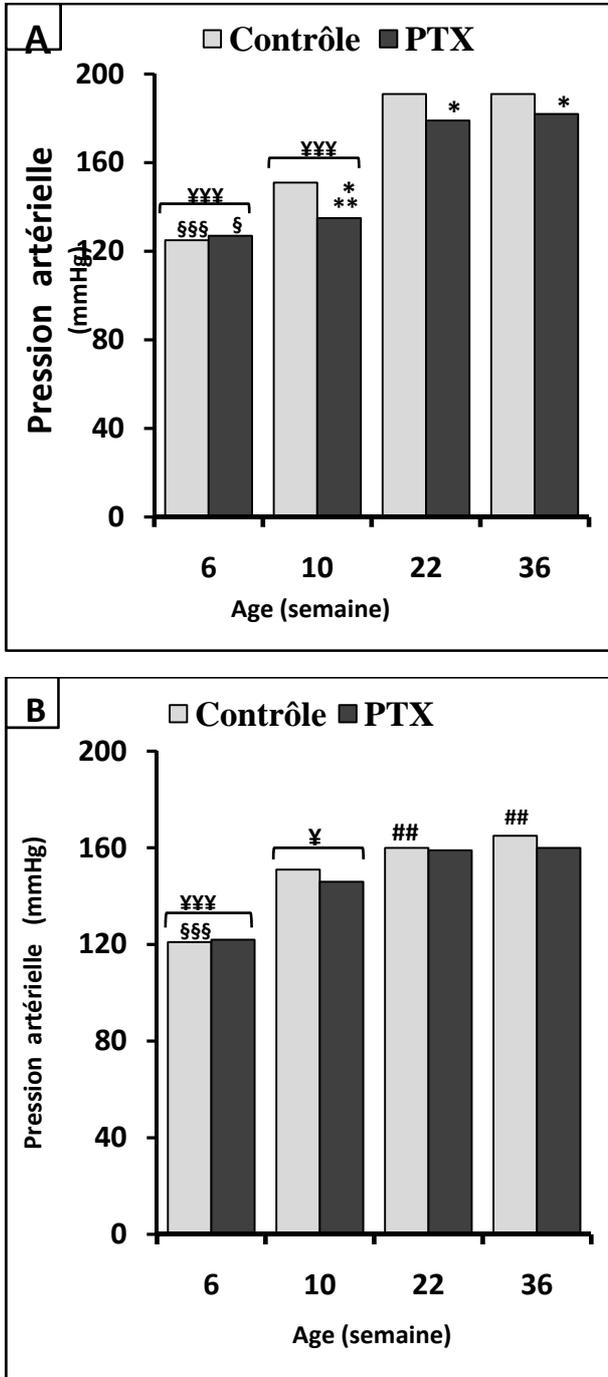


Figure 1: Effet de la parathyroïdectomie (PTX: pratiquée à l'âge de 5 semaines) sur l'évolution de la pression artérielle systolique (PAS, mm Hg) en fonction de l'âge (6, 10, 22 et 36 semaines) chez les rats mâles [A] et femelles [B] de souche spontanément hypertendue (SHR).

Contrairement aux rats femelles, la concentration de calcium plasmatique total des rats mâles reste stable à son niveau de départ après PTX, indépendamment des variations d'âge. Des travaux cliniques ont montré une diminution en fonction de l'âge du calcium ionisé uniquement chez l'homme, malgré une augmentation de PTH sérique comparable chez les deux sexes [22].

Chez les rats jeunes, comme chez tous les mammifères, une grande partie du calcium est utilisée dans le processus de minéralisation osseuse au cours de la croissance de l'organisme. Le besoin calcique dans cette période d'âge peut donc expliquer l'abaissement rapide de la calcémie après PTX réalisée à l'âge de cinq semaines. Ce besoin devient relativement moins important chez les rats âgés. La persistance de l'hypocalcémie chez les rats PTX mâles peut être due aux particularités du métabolisme du calcium chez cette souche [1]. En effet une diminution légère mais non significative de la concentration sérique de l'ion calcique avec une augmentation du calcium urinaire ont décrits chez le rat SHR [23, 24, 1]. De même des perturbations des hormones du métabolisme phosphocalcique comme l'hormone parathyroïdienne (PTH), calcitriol et la calcitonine ont été caractérisées ([25, 26, 27].

Les résultats de la mesure indirecte de la pression artérielle systolique (PAS) chez les rats contrôles (non parathyroïdectomisés) mâles et femelles spontanément hypertendus montrent clairement que la différence de sexe n'affecte pas le développement de l'hypertension des animaux jeunes âgés de 6 et 10 semaines, avec des valeurs pratiquement identiques entre les deux sexes de même âge. Ces résultats vont dans le même sens que ceux obtenus chez rats jeunes génétiquement hypertendus LH [28]. Une élévation rapide de la pression artérielle a été constaté à l'âge de 22 semaines, significativement plus importante chez les mâles par rapport aux femelles du même âge. Ceci indique probablement l'implication directe et/ou indirecte des facteurs biologiques liés au sexe [29] qu'à la souche hypertendus, puisque les rats normotendus WKY mâles et femelles ont une pression artérielle statistiquement identique avec une évolution similaire en fonction de l'âge [14]

Des observations cliniques indiquent que l'hypersécrétion de la PTH caractéristique d'une hyperparathyroïdie primaire est plus fréquente chez les femelles et elle augmente avec l'âge [30, 31, 6]. Selon d'autres travaux cliniques, la concentration de l'hormone parathyroïdienne est variable en fonction des facteurs interindividuelles comme le sexe, l'âge et les facteurs génétiques [32, 33, 34, 35, 36, 37].

L'ablation des parathyroïdes effectuée à cinq semaines d'âge ralentit l'élévation de la PAS chez les rats mâles SHR, cet effet modérateur observé après PTX persiste chez les rats du même groupe âgés de 36 semaines. Ces observations sont en accord avec les résultats de travaux précédents réalisés sur les rats jeunes de souches SHR et LH [2, 38, 13] et sur d'autre modèle d'hypertension,

hypertension minéralocorticoïde DOCA + Sel chez le rat [39].

Dans notre travail et contrairement aux animaux mâles, l'absence des glandes parathyroïdes (PTX) ne diminue pas significativement l'élévation de la pression artérielle systolique chez les rats femelles SHR du même âge. Cette insensibilité est probablement liée au niveau de la PAS significativement moins élevée par rapport à celle des rats mâles du même âge, puisque la PTX n'a pas d'effet marqué sur l'évolution de la PAS chez rats mâles et femelles de souches normotendus Wistar et WKY [38, 40].

Par ailleurs, des travaux réalisés chez le rat de souche hypertendue LH ont montré un ralentissement de l'évolution de la pression des rats femelles après parathyroïdectomie [13]. La discordance entre les deux résultats pourrait être due à une différence de susceptibilité entre différentes souches.

Selon des observations cliniques l'ablation chirurgicale des glandes parathyroïdes diminue la pression artérielle systolique chez certains patients hypertendus souffrant d'une hyperparathyroïdie primaire [41, 42, 43, 44]. D'autres travaux ont montré, qu'aucune modification significative de la pression artérielle après parathyroïdectomie chez des femmes souffrants d'une hypertension liée à l'hyperparathyroïdie primaire [45, 46], malgré un redressement du taux de PTH sérique constaté chez les femmes après parathyroïdectomie.

Le rôle des glandes parathyroïdes dans le processus d'installation de l'hypertension de l'hypertension est efficace chez le rat jeune: une PTX réalisée sur des rat SHR adulte ne modifie pas durablement la pression artérielle [2]. L'ablation précoce de ces glandes empêche probablement l'expression et/ou la participation directe ou indirecte de certains facteurs d'origine parathyroïdienne dans le processus de développement de l'hypertension. Par ailleurs une autogreffe des glandes provoque une élévation significative de la pression artérielle chez les rats mâles DOCA parathyroïdectomisés [39]. La transplantation croisée de parathyroïdes de rat de souche hypertendue SHR dans un receveur normotendu élève aussi la pression artérielle chez le rat Sprague Dawley [41], WKY [47] et chez le rat Lyonnais normotendu LN [48]. Selon d'autres travaux expérimentaux, un rétablissement de l'élévation de la pression artérielle des rats DOCA PTX est observé après injection intrapéritonéale des doses importantes de PTH extractive [12].

Parmi les mécanismes possibles du ralentissement de l'élévation de la pression artérielle, il a été évoqué la baisse de la calcémie, qui conditionne la réactivité cardiovasculaire. L'échange du calcium physiologique est l'un des principaux facteurs de l'augmentation de la résistance vasculaire. Le rétablissement de la calcémie par l'utilisation d'un régime alimentaire riche en calcium (Ca: 1,2%) augmente la PAS chez les rats PTX, cependant le niveau reste légèrement inférieur à celui des rats contrôles (non parathyroïdectomisés) [38, 13]. Par ailleurs en 1989 Pang et Lewanczuk [7] ont découvert un facteur

hypertenseur d'origine parathyroïdienne (PHF) dans le plasma de rat spontanément hypertendu SHR. De façon similaire d'autres travaux ont révélé la présence d'un facteur hypertenseur (sensible au calcium alimentaire) dans le plasma de rat normotendu WKY adulte, qui diminue lorsque l'apport en calcium de l'alimentation s'accroît [49].

CONCLUSION

L'ablation des glandes parathyroïdes (PTX), réalisée chez le jeune rat ralentit l'élévation de la pression artérielle chez les rats mâles SHR, par contre la pression n'est pas significativement modifiée après parathyroïdectomie chez les femelles SHR. Ces résultats confirment que l'effet modérateur de la PTX dans le cas de l'hypertension génétique chez le rat SHR est probablement le résultat d'une interaction complexe de facteurs biologiques liés à la souche, sexe, maladie et à l'âge de l'animal.

Des travaux supplémentaires sont à l'évidence nécessaire pour étudier l'impact de variation de sexe, l'évolution de l'âge, la maladie sur le fonctionnement et le rôle physiologique des glandes dans les processus d'installation et du développement de l'hypertension artérielle.

REFERENCES

- [1]- MacCarron D.A., Pang N.N., Ugoretz B.A. & Krutzik S., Disturbances of calcium metabolism in the spontaneously hypertensive rat; *Hypertens.* 2 (1). (1981). pp. 162-167.
- [2]- Schleiffer R., Berthelot A., Pernot F. & Gairard A., Parathyroids, thyroid and development of hypertension in SHR. *Jpn Circ. J.* 45. (1981). pp. 1272-1279.
- [3]- Resnick L.M., Nicholson J.P. & Laragh J.H., Calcium metabolism and the renin-aldosterone system in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 7. (6). (1985). pp. S187-S193.
- [4]- Lhoste F., drueke T., Larno S. & Boissier J.R., Cardiac interaction between parathyroid hormone, beta adrenoceptor agents and verapamil in the guinea pig in vitro. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 7. (1980). pp. 119-127.
- [5]- Bogin E., Massry S.G. & Harary I., Effect of parathyroid hormone on rat heart cells. *J Clin Invest.* 67. (1981). pp. 1215-1227.
- [6]- Cheng S.P., Yang T.L., Lee J.J., Chen H.H., Wu C.J., Liu T.P. & Liu C.L., Gender differences among patients with secondary hyperparathyroidism undergoing parathyroidectomy. *J Surgical Research.* 168. (2011). pp. 82-87.
- [7]- Pang P.K.T. & Lewanczuk R.Z., Parathyroid origin of new circulating hypertensive factor in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 2. (1989). pp. 898-902.
- [8]- Lewanczuk R.Z., Chen A. & Pang P.K.T., The effect of dietary calcium on blood pressure in spontaneously hypertensive rats may be mediated by parathyroid hypertensive factor. *Am J Hypertens.* 3. (1990). pp. 349-353.
- [9]- McCarron D.A., Low serum concentrations of ionized calcium in patients with hypertension. *Eng J Med.* 307. (1982). pp. 226-228.
- [10]- Strazzullo P., Nunziata V., Cirillo M., Giannattasio R., Ferrara L.A., Mattioli P.L., Mancini M., Abnormalities of calcium metabolism in essential hypertension. *Clin Sci.* 65. (1983). pp. 137-141.
- [11]- Pernot F., Schleiffer R., Bergmann C., Vincent M., Sassard J. & Gairard A., Dietary calcium, vascular reactivity and genetic hypertension in the Lyon rat strain. *Am J. Hypertens.* 3. (1990a). pp. 846-853.
- [12]- Berthelot A., Gairard A., Goyault M. & Pernot F., Relation between calcium and cardiovascular reactivity in mineralocorticoid-induced hypertension in the rat. *Br J Pharmacol.* 70. (1980). pp. 301-306.
- [13]- Pernot F., Schleiffer R., Vincent M., Sassard J. & Gairard A., Parathyroidectomy in the Lyon hypertensive rat: cardiovascular reactivity and aortic responsiveness. *J Hypertens.* 8. (1990b). pp. 1111-1117.
- [14]- Boulebda N., Van Overloop B. & Gairard A., Endothelium-derived relaxing factor, hypertension and chronic parathyroidectomy in spontaneously and Wistar-Kyoto rats, *Exper Pharmacol Physiol.* 20. (1993). pp. 773-785.
- [15]- Gairard A., Berthelot A., Schleiffer R. & Pernot F., Parathyroidectomy significantly decreases hypertension in spontaneously hypertensive and deoxycorticosterone plus saline treated rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 60. (1981). pp. 208-212.
- [16]- Schleiffer R., Pernot F. & Gairard A., Parathyroidectomy, cardiovascular reactivity and calcium distribution in aorta and heart of spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci.* 71. (1986). 505-511.
- [17]- Kesteloot H., Epidemiological studies on the relationship between sodium, potassium, calcium, and magnesium and arterial blood pressure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 6. (1). (1984). pp. S192-S196.
- [18]- Nakamura R. & Saruta T., Effect of calcium supplementation on blood pressure in essential hypertensive subjects, *Jpn J Med.* 26. (1987). pp. 203-206.
- [19]- Mangiarua E.I., Wright G.L., Rankin G.O. & McCumbee W.D., Hypertensive factor in different models of experimental hypertension. *Arch Int Physiol Biochem Biophys.* 99. (1991). pp. 309-313.

- [20]- Oshima T., Schleiffer R., Young E.M., McCarron D.A. & Bukoski R.D., Parathyroidectomy lowers blood pressure independently in platelet free calcium. *J Hypertens.* 9. (1991). pp. 155-158.
- [21]- Lempert U.G., Scharia S.H., Minne H.W. & Ziegler R., Influence of parathyroidectomy, 1,25 dihydroxyvitamin D3 and high dietary calcium intake on demineralized bone matrix powder-induced bone formation in the rat. *Bone and Mineral.* 13. (1991). pp. 103-109.
- [22]- Minizola S., Pacitti M.T., Scarda A., Rosso R., Romagnoli E., Carnevale V., Scarnecchia L. & Mazzuoli F., Serum ionized calcium, parathyroid hormone and related variables: effect of age and sexe. *Bone and Mineral.* 23 (3). (1993). pp. 183-193.
- [23]- Wright G.L. & Rankin G.O., Concentrations of ionic and total calcium in four models of hypertension. *Am J Pharmacol.* 243. (1982). pp. H365-H370.
- [24]- Schedli H.P., Miller D.L., Pape J.M., Horst R.L. & Wilson H.P., Calcium and sodium transport and vitamin D metabolism in the spontaneously hypertensive rat. *J Clin Invest.* 73. (1984). pp. 731-734.
- [25]- Tam C.S., Heersche J.N.M., Murray T.M. & Persons J.A., Parathyroid hormone stimulates the bone opposition rate independently of its resorptive action: differential effects of intermittent and continuous administration. *Endocrinology.* 110. (1982). pp. 506-510.
- [26]- Lucas P.A., Brown R.C., Dreke T., Lacour B., Merz J.A. & McCarron D.A., Abnormal vitamin D metabolism, intestinal calcium transport and bone calcium status in the spontaneously hypertensive rat compared with its genetic control. *J. Clin. Invest.* 78 (1). (1986). pp. 221-227.
- [27]- Bindels R.J.M., Van den Broek L.A.M., Longen M.J.M., Hackeng W.H.L., Lowik C.W. & Van Os C.H., Increased plasma calcitonin levels in young spontaneously hypertensive rat: role in disturbed phosphate homeostasis. *Pfluegers Arch.* 408. (1987). pp. 395-400.
- [28]- Pernot F., Luthringer C., Vincent M., Sassard J., Berthelot A. & Gairard A., Calcium metabolism in the Lyon hypertensive rat. *Ann. Nutr. Metab.* 35. (1991). pp. 45-52.
- [29]- Schull J., Walker J., Fitzgerald K., Hiilivirta L., Ruckdeschel J., Schumacher D., Stanger D. & McEachron D.L., Effects of sex, thyro-parathyroidectomy, and light regime on levels and circadian rhythms of wheel-running in rats. *Physiology & Behavior.* 46 (3). (1989). pp. 341-346.
- [30]- Haden S.T., Brown E.M., Hurwitz S., Scott J. & Ghada El-Hajj F., The effects of age and gender on parathyroid hormone dynamics. *Clin Endocrinol.* 52. (2000). pp. 329-338.
- [31]- Richert L., Trombetti A., Hermann F.R., Triponez F., Robert M.C. & Rizzoli R., Age and gender distribution of primary parathyroidism and incidence of surgical treatment in a European country with a particularly high life expectancy. *SWISS MED WKLY.* 169 (27-28). (2009). pp. 400-404.
- [32]- Logue F.C., Fraser W.D., Gallacher S.J., Cameron D.A., O'Reilly D.S., Beastall G.H., Patel U., Boyle I.T., The loss of circadian rhythm for intact parathyroid hormone and nephrogenous cyclic AMP in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin. Endocrinol.* 2. (1990). pp. 475-483.
- [33]- Kitamura N., Shigeno C., Shiomi K., Lee K., Ohta S., Sone T., Katsushima S., Tadamura E., Kousaka T., Yamamoto I., Episodic fluctuation in serum intact parathyroid hormone concentration in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 70. (1990). pp. 252-63.
- [34]- Calvo M.S., Eastell R., Offord K.P., Bergstrahl E.J., Burritt M.F., Parathyroid transplantation in Lyon and Milan strains: preliminary results on blood pressure. Genetic Hypertension. *J Clin Endocrinol. Metab.* 72. (1991). pp. 69-76.
- [35]- Samuels M.H., Veldhuis J., Cawley C., Urban R.J., Luther M., Bauer R., Mundy G., Pulsatile secretion of parathyroid hormone in normal young subjects: assessment by deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 77. (1993). pp. 399-403.
- [36]- Rudnicki M., Thode J., Jorgensen T., Heitmann B.L. & Sorensen O.H., Effects of age, sex, season and diet on serum ionized calcium, parathyroid hormone and vitamin D in a random population. *J Inter Med.* 234 (2). (1993). 195-200.
- [37]- Migliardi M. & Marranca D., The parathyroid hormone measurement: variation factors and standardisation problems, *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 21 (2). (2006). pp. 119-126.
- [38]- Mann J.E.F., Wiecek A., Bommer J., Ganten U. & Ritz E., Effects of parathyroidectomy on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Nephron.* 45. (1987). pp. 46-52.
- [39]- Berthelot A., Schleiffer R. & Gairard A., Parathyroides et hypertension artérielle à l'acétate de déoxycorticostérone chez le rat, Can. *Can J Physiol Pharmacol.* 57. (1979). pp. 157-162.
- [40]- Boulebdia N., Endothélium et réactivité vasculaire aortique chez le rat spontanément hypertendu (SHR): Effet de la parathyroidectomie. *Thèse d'état*, 1993. Université Louis Pasteur, Strasbourg, France.
- [41]- Lewanczuk R.Z. & Pang P.K.T., The importance of parathyroid gland in some forms of essential hypertension [abstract], *Hypertension*, 14 (1989), pp. 332.

- [42]- Valvo E., Bedogna V., Gamaro L., Casagrande P., Ortalda V. & Maschio G., Systemic hemodynamic pattern in primary hyperparathyroidism and its changes after parathyroidectomy. *Electrolyte. Metab.* 17. (1991). pp. 147-152.
- [43]- Heyliger A., Tangpricha V., Weber C. & Sharma J., Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 146. (2009). pp. 1042-1047.
- [44]- Broulik P.D., Brouliková A., Adámek S., Libanský P., Tvrdoň J., Broulikova & Kubinyi J., Improvement of hypertension after parathyroidectomy of patients suffering from primary hyperparathyroidism. *Inter J Endocrinol.* 2011. Article ID 309068, 6 pages doi:10.1155/2011/309068.
- [45]- Rydberg E., Birgander M., Bondeson A-G., Bondeson L. & Willenheimer R., Effect of successful parathyroidectomy on 24-hour ambulatory blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism. *Inter J Cardiol.* 142. (2010). pp. 15-21
- [46]- Mizrachi, A., Gilat H., Bachar G., Feinmesser R. & Shpitzer T., Elevated parathyroid hormone levels after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Head & Neck.* 31 (11). (2009). pp. 1456-160.
- [47]- Neuser D., Schulte-Brinkmann R. & Kazda S., Development of hypertension in WKY rats after transplantation of parathyroid glands from SHR/SP. *J Cardiovasc Pharmacol.* 6. (1989). pp. 971-974.
- [48]- Burkard C., Vincent M., Ferrari P., Sassard J. & Gairard A., Parathyroid transplantation in Lyon and Milan strains: preliminary results on blood pressure. Genetic Hypertension. *Ed J Sassard. Coloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd.* 218 (1992). pp. 577-579.
- [49]- Churina S.K., Klueva N.Z., Eschanova G.T. & Ryzhof D.B., Gender differences among patients with secondary hyperparathyroidism undergoing parathyroidectomy. *Bull Exp Biol Med.* 115. (1993). pp. 128-130.