



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı**

**PRİMER HİPERPARATİROİDİLİ HASTALARDA
CERRAHİ ÖNCESİ VE SONRASI BİYOKİMYASAL
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ,
KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE
ARTERİYEL SERTLİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz. Dr. Güven Barış CANSU

Antalya, 2013



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı**

**PRİMER HİPERPARATİROİDİLİ HASTALARDA
CERRAHİ ÖNCESİ VE SONRASI BİYOKİMYASAL
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ,
KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI VE
ARTERİYEL SERTLİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz. Dr. Güven Barış CANSU

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Hasan Ali ALTUNBAŞ

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

**Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi
tarafından 2011.04.0103.027 Proje No ile desteklemiştir.**

TEŐEKKÖR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren başta tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Prof.Dr. Hasan Ali ALTUNBAŞ olmak üzere, Sayın Prof.Dr. Mustafa Kemal BALCI ve Prof.Dr. Ramazan SARI ile birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller ve Grafikler Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Parathormon ve Kalsiyum Metabolizması	3
2.2. Parathormonun Etkileri	4
2.3. Primer Hiperparatiroidi	5
2.4. Ateroskleroz Ve Erken Dönem Göstergeleri	11
2.5. CD40	14
2.6. PHPT Ve Aterosklerozun Erken Göstergeleri	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Hastalar	18
3.2. Laboratuvar Ölçümleri	19
3.3. Arteriyel Sertlik Ölçümü	19
3.4. Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü	22
3.5. Risk Değerlendirmesi	23
3.6. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	43
7. ÖZET	46
8. ABSTRACT	48
9. KAYNAKLAR	50

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACCT	Anglo-Cardiff Collaborative Trial
Aİİ	Augmentasyon İndeksi
ALT	Alanin aminotransferaz
ALP	Alkalen fosfataz
ao	Aort
br	Brakial
BT	Bilgisayarlı tomografi
Ca	Kalsiyum
CCA	Common carotid arter
CD40L	CD40 Ligand
çCD40L	Çözünebilir CD40L
DBP	Diyastolik kan basıncı
DEXA	Dual enerji X-ray absorbsiometri
DRA	Diyastol Refleks Alanı
ED	Ejeksiyon Zamanı
EKG	Elektrokardiyografi
FMD	Flow mediated diatasyon
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HK	Hiperkalsemik
HOMA	Homeostasis Model Assessment
IL-1	İnterlökin-1
İMK	İntima media kalınlığı
KİMK	Karotis intima media kalınlığı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
KVS	Kardiyovasküler sistem
MR	Manyetik rezonans
NB	Nabız Basıncı

NDH	Nabız Dalga Hızı
NK	Normokalsemik
NKHPT	Normokalsemik PHPT
P	Fosfor
PHPT	Primer hiperparatiroidizm
PTH	Parathormon
^{RF}QIMT	Radyo frekans yöntemi ile ölçülen karotis intima media kalınlığı
RT	Döngü Zamanı
SAI-DAI	Sistolik-Diyastolik Alan İndeksleri
SD	Standart deviasyon
SBP	Sistolik kan basıncı
SBP_{ao}	Santral kan basıncı
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa
VKİ	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Kalsiyum dengesindeki PTH-Ca arasındaki feed-back ilişki	3
2.2. PHPT ile ilişkili artmış kardiyak risk için önerilen olası mekanizma	8
2.3. Aterosklerotik süreçteki farklı aşamaların noninvaziv ölçümler ile bağlantısı	12
3.1. Çalışma protokolü	18
3.2. TensioMed® TensioClinic Arteriograph™ cihazı	20
3.3. Arteriyel sertlik ölçümünde jugulum ve simfizis pubis mesafe ölçümü.	20
3.4. Arteriyel sertlik ölçümü çıktı görüntüsü	21
3.5. Karotis intima media kalınlığı ölçüm görüntüsü	22
3.6. SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) risk hesaplama yöntemi	23

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Hiperkalsemik ve normokalsemik gruptaki hipertansiyon, hiperlipidemi ve nefrolithiazis oranları	26
4.2. Karotis intima media kalınlığındaki değişim	30
4.3. Nabız dalga hızındaki değişim.	30
4.4. Augmentasyon indeksindeki değişim	31

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Primer hiperparatiroidizm semptomlarında yıllara göre görülen değişiklik	6
2.2. Asemptomatik PHPT’de cerrahi endikasyonlar	9
2.3. Eski ve yeni rehberlerin karşılaştırması	9
2.4. Cerrahi ve medikal tedavi seçeneklerinin klinik göstergelere etkisi	10
4.1. Çalışmaya alınan katılımcıların özellikleri	25
4.2. Çalışmaya alınan katılımcıların diğer özellikleri.	25
4.3. DEXA ölçümleri	26
4.4. Başlangıç labaratuvar verileri	27
4.5. Başlangıç karotis intima media kalınlığı karşılaştırmaları	27
4.6. Başlangıçtaki arteriyal sertlik ölçüm karşılaştırmaları	28
4.7. Başlangıç risk değerlendirmesi (SCORE)	29
4.8. HK gruptaki başlangıç ve 6. ay veri karşılaştırmaları	29
4.9. HK ve NK grupta KİMK, NDH, AlXbr ve çCD40L düzeylerinin başlangıç ve 6. ay karşılaştırması	32
4.10. PHPT grubu korelasyonları	34
4.11. Kontrol grubu korelasyonları	34
4.12. HK grup tedavi öncesi sonrası fark korelasyonları	35
4.13. Hiperkalsemik grup başlangıç korelasyonları	36
4.14. Normokalsemik grup başlangıç korelasyonları	36
4.15. KİMK’daki fark ile yapılan regresyon analizi	37

1. GİRİŞ

Primer hiperparatiroidizm (PHPT) ayaktan başvuran hastalarda görülen hiperkalseminin en sık nedenidir (1). Bu hastalık herhangi bir yaşta görülebilirse de 50 yaş üzerinde ve postmenapozal kadınlarda daha sıktır ve prevalansı 1000 kişide 1-4 arasında değişir (2). Rutin biyokimyasal tetkiklerde kalsiyum bakılmaya başlanmasından sonra asemptomatik PHPT daha sık olarak saptanmaya başlamıştır.

Klasik PHPT’de aşikar hiperkalsemi, iskelet sistemi ve böbrek bulguları ön planda iken asemptomatik PHPT’de daha çok halsizlik, yorgunluk, çabuk yorulma, anksiyete ve kognitif bozukluklar ön plana çıkmıştır (3). Bunun yanında insülin direnci, hiperlipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon ve sofistike testlerle saptanan subklinik kardiyovasküler değişikliklerin olduğu saptanmıştır (3,4). Semptomatolojideki bu değişiklik klasik hiperparatiroidizmin semptom ve bulgularının olmadığı asemptomatik hastalıkta tedavi endikasyonlarının yıllar içinde güncellenmesi gereğini ortaya çıkarmıştır.

Ateroskleroz damar duvarının kronik inflamatuvar reaksiyonudur. Bu, vasküler hücrelerin aktivasyonu ve lökositlerin inflamatuvar etkilerini içeren endotelial distres ve dislipidemiye cevap olarak ortaya çıkar (5). Arter duvarındaki kronik inflamasyon multifokal plak gelişimine yol açar. Çoğu plak subklinik olarak kalırken bir kısmı myokard infarktüsü, stroke ve periferik arter hastalığı gibi aterotrombotik olaylara neden olur. Subklinik aterosklerozu saptamada çeşitli noninvaziv metodlar geliştirilmiştir ve bunlar araştırmalarda ve klinik pratikte kullanılmaktadır. Bu yöntemler endotelial disfonksiyon, arteriyel sertlik ve arteriyel remodeling gibi erken ateroskleroz göstergelerini değerlendirmeye imkan sağlar.

Semptomatik PHPT’de kardiyovasküler sistem komplikasyonları iyi bilinmesine karşın asemptomatik PHPT’de yeterli kanıt henüz elde edilememiştir. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre asemptomatik PHPT’de olası kardiyovasküler sistem komplikasyonlarına karşı agresif tedavi yapılmasını öneren uzmanlar olmasına karşın uluslararası rehberlerde bu öneri henüz yer almamıştır. Son zamanlarda tanımlanan normal iyonize kalsiyum düzeyi, kalsiüri olmaması ve başka bir nedene bağlanamayan (vitamin D eksikliği, kronik böbrek yetmezliği gibi) PTH yüksekliği ile karakterize bir durum olan normokalsemik PHPT’de hastaların nasıl izleneceği, tedavi edilip edilmeyeceği de henüz belli değildir. Semptomatik ve asemptomatik hastalarda

kardiyovasküler sistem risk faktörlerinde artış olduğu bilinmesine karşın normokalsemik hasta grubunda da kardiyovasküler sistem risk faktörlerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (6).

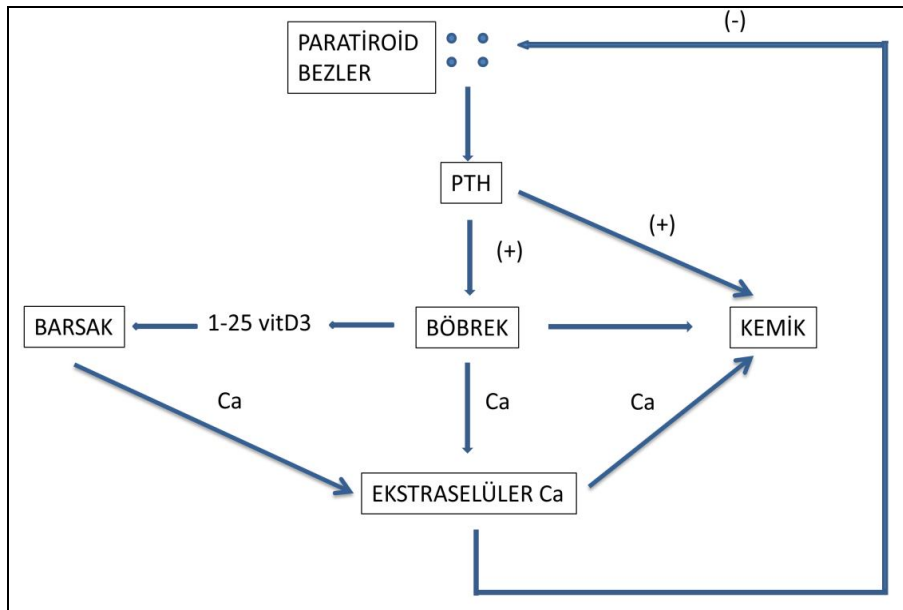
Biz bu çalışmamızda hiperkalsemik PHPT'si olup paratiroidektomi yapılan hastalar ile normokalsemik PHPT hastalarını subklinik kardiyovasküler risk faktörleri açısından karşılaştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parathormon ve Kalsiyum Metabolizması

Parathormon (PTH) kandaki ve ekstraselüler sıvıdaki iyonize kalsiyum (Ca) düzeyi ile ayarlanan peptid yapılı bir hormondur. Kemik ve böbrekteki hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak kan Ca artışına yol açar (Direk etki). Aynı zamanda kalsitriolün böbrekte sentezini artırarak diyetle alınan kalsiyumun barsaklardan emilimini artırır (İndirek etki). Sonuç olarak kan kalsiyumu artar ve feed-back mekanizma ile paratiroid bezlerden PTH sekresyonu azalır.

Paratiroid bezler, kemik, barsak ve böbrek PTH ilişkili kalsiyum homeostazisinde önemli organlardır. Ca ve PTH arasındaki bu ilişki Şekil 2.1’de gösterilmiştir (7).



Şekil 2.1. Kalsiyum dengesindeki PTH-Ca arasındaki feed-back ilişkisi.

İn vitro PTH sekresyonunu etkileyen birçok faktör olmasına karşın bu faktörlerin çoğu biyolojik olarak hormon sekresyonunun kontrolünde etkili olduğu düşünülmemektedir (8,9). Fizyolojik olarak PTH sekresyonu düzenleyen faktörler esas olarak ekstraselüler iyonize kalsiyum, 1,25(OH)₂ vitD3 ve ekstraselüler fosfat iyon düzeyidir. Ca, PTH sekresyonunun dakikalık kontrolünde en önemli faktör iken,

1,25(OH)₂ vitD3 ve fosfat iyonunun PTH sekresyonu üzerindeki etkisi yanında hormonal biyosentezin bir kısmından sorumlu olabilir (8,9).

2.2. Parathormonun Etkileri

PTH'nun direk (kemik ve böbrek üzerine olan etkileri) ve indirek (böbrekte 1 alfa hidroksilaz sentezini artırarak 1,25(OH)₂ vitD3 üretiminin artması ve böylece barsaktan Ca ve fosfat absorpsiyonunda artış) endokrin etkileri, bir G protein-coupled reseptör olan PTH/PTHrP reseptör (PTH1R) aracılığı ile oluşur. Bu reseptörler PTH etkisinin görüldüğü organlarda fazla miktarda mevcuttur.

a. PTH'nın böbrek üzerine olan etkileri

- i. **Renal Ca absorpsiyonu:** Böbreklerden Ca reabsorpsiyonunun büyük kısmı (%65) proksimal tübülden daha az bir ölçüde de Henle kulpunun inen kolundan ve distal tübülden pasif reabsorpsiyon ile olurken PTH yoluyla olan Ca reabsorpsiyonu distal tübül çıkan kolunda olur (10).
- ii. **1-alfa ve 24-hidroksilaz aktivitesinin düzenlenmesi:** PTH, 25(OH)D₃'den biyolojik olarak aktif olan 1,25(OH)₂ vitD3 dönüşümünü sağlayan proximal tübüler 1-alfa hidroksilaz enzimin major indükleyicisidir (11).
- iii. **Renal fosfat transportu:** PTH normal kan kalsiyumunun sağlanmasında majör düzenleyici iken, serum fosfat konsantrasyonunun esas düzenleyicisi spesifik bir fosfatürik faktör olan FGF-23'dür (8). Bununla birlikte PTH'ya bağlı kemik rezorpsiyonunda artış olursa kanda Ca ve fosfat eşzamanlı olarak artar. Kalsiyum gerekli olduğundan renal fosfat klerensi PTH ile stimüle edilerek artırılır.

b. PTH'nın kemik üzerine olan etkileri

PTH'nın osteoblast, osteoklast/stroma hücreleri ve osteositler üzerinde etkileri vardır. PTH'nın kemik hücreleri üzerindeki etkileri en az 5 farklı bakış açısıyla gözden geçirilebilir:

- 1- Majör fizyolojik rolü olan kalsiyum homeostazisidir.
- 2- Kısa süreli Ca düşüşlerinde farmakolojik olarak verilen PTH serum Ca düzeyinde artış sağlar.

- 3- PTH osteoporoz tedavisi için kullanıldığı zaman, intermittant olarak verilince kemik yapımını stimüle etmektedir.
- 4- Hiperparatiroidizmde görülen kronik PTH fazlalığı kemik rezorpsiyonu predominant olmak üzere kemik yapımı ve kemik yıkımını stimüle eder.
- 5- Diğer hormonlar ve sitokinler ile birlikte embriyonik dönemde kemik formasyonu oluşumunda, erişkinde ise kemik formasyonu ve yeniden şekillenmesinde önemli rol oynar.

2.3. Primer Hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidi, paratiroid dokudan uygunsuz PTH sekresyonu olmasıdır. Bunun tersine hipokalsemiye cevap olarak uygun şekilde PTH sekresyonunun artışına sekonder hiperparatiroidizm denmektedir. PTH'nın uygunsuz olarak artmış serum konsantrasyonları kemik rezorpsiyonunda artışın yanında renal Ca reabsorpsiyonunda artış, fosfatüri ve kalsitriol sentezinde artış ile sonuçlanır. PTH'nın bu etkileri sonucunda karakteristik biyokimyasal görünüm olan hiperkalsemi ve hipofosfatemi, kortikal kemik kaybı, hiperkalsiüri ve kronik hiperkalseminin çeşitli klinik sekelleri meydana gelir.

PHPT sıklıkla (%90-95) daha önceden normal olan paratiroid bezlerinden bir veya daha fazlasından gelişen adenom, %5-10 oranında tüm paratiroid bezleri etkileyen diffüz hiperplazi ve nadiren de paratiroid kanseri nedeniyle oluşur (12-15).

- a. **Klasik Primer hiperparatiroidi:** Osteitis fibroza kistika denilen kemik hastalığı ilk defa 1891 yılında von Recklinghausen tarafından tanımlanmıştır. Ancak bu durumun paratiroid neoplazmları ile ilişkili olduğu, 1925 yılına kadar Mandl tarafından, paratiroid adenomlu genç bir hastada paratiroid adenom operasyonu sonrası şiddetli kemik hastalığı olanlarda klinik iyileşme olduğu gösterilinceye kadar saptanamamıştır (16).

Klasik hiperparatiroidizmde görülen iskelet tutulumları yaygın osteoklastik kemik rezorpsiyonu şeklindedir. Radyografik olarak; kemikte yaygın demineralizasyon ile birlikte trabeküler paternde kabalaşma, subperiostal rezorpsiyon (sıklıkla el falankslarında), kemik kistleri, osteoklastom veya "Brown tümörleri" ve patolojik fraktürler görülebilir (13).

Böbrekte, rekürren kalsiyum nefrolithiazisi, nefrokalsinozis ve konsantrasyon yeteneğinin kaybindan son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilen renal fonksiyon anormallikleri görülebilir. Bu durum ile ilişkili olarak tekrarlayıcı yan ağrısı, poliüri ve polidipsi meydana gelebilir.

Ayrıca klasik şiddetli primer hiperparatiroidizmde rapor edilmiş şu bulgularda bulunabilir: Konjuktival kalsifikasyon, band keratopati, hipertansiyon (%50), gastrointestinal semptom ve bulgular (iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı ve kabızlık), peptik ülser, ve akut veya kronik pankreatit.

1970’li yıllardan sonra rutin biyokimya tetkiklerinde Ca bakılmaya başlanmasından sonra PHPT tanısı daha fazla konulmaya başlanmış ve insidansı 4-5 kat artmıştır (16-18). PHPT’de görülen semptomların yıllara göre değişimi Tablo 2.1’de gösterilmiştir (20-22).

Tablo 2.1. Primer hiperparatiroidizm semptomlarında yıllara göre görülen değişiklik.

	1930-1965	1965-1974	1965-1972	1984-2009
Nefrokalsinozis	57	51	37	17
Kemik bulguları	23	10	14	1,4
Hiperkalsiüri	-	36	40	39
Asemptomatik	0,6	18	22	80

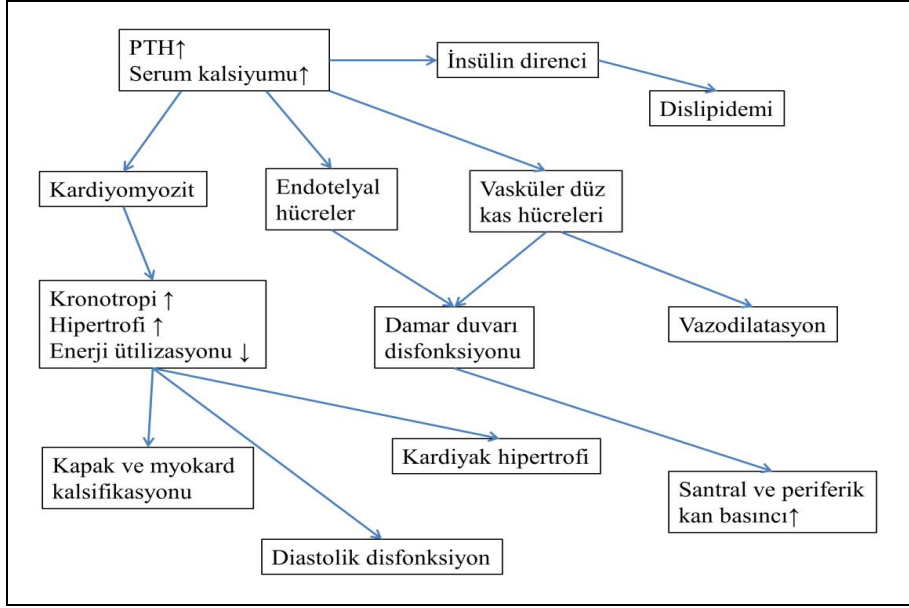
Sürpriz olmayan bir şekilde artık PHPT tanısı insidental olarak konulmakta ve çok az bir hasta grubunda klasik hastalığın açık semptom ve bulguları olduğundan çoğu hasta “asemptomatik” olarak adlandırılmaktadır.

b. Asemptomatik primer hiperparatiroidi

- Tanım ve insidans:** Asemptomatik PHPT tanımı Heath ve arkadaşları tarafından 1980 yıllarda en iyi şekilde tanımlanmıştır. Bu tanıma göre, PHPT’ye bağlı spesifik semptom ve bulguların olmaması ve PTH fazlalığı yada hiperkalsemi nedenlerinin açık bir şekilde tanımlanmış olması gerekmektedir (17).
- İskelet sistemi bulguları:** Primer hiperparatiroidinin daha çok asemptomatik olması nedeni ile kemik tutulumunu göstermek dual enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA)’ye göre değişmektedir. DEXA’da PTH’nın klasik patofizyolojik etkilerinden radius 1/3 distal uçta kemik dansitesinde azalma görülür (23). PTH kortikal kemikte katabolik etki gösterirken spongios

kemikte koruyucu etkisi vardır. Lumbar kemikler spongioz kemiklerden oluştuğundan kemik mineral dansitometrisi normal olmaya eğilimlidir. Bu klasik dansitometrik profil oldukça sık görülmesine rağmen tanı anında rastlanabilir (24). PHPT'nin şiddetli formlarında kemik dansitelerinde yaygın azalma görülür. Kemik biyopsilerinde yapılan histomorfometrik analizlerde ise kortikal incelme, spongioz kemik volümünde korunma ve hızlanmış kemik yeniden yapılanması görülür (25).

- iii. **Böbrek bulguları:** Böbrek taşları PHPT'nin en sık görülen bulgusu olmakla birlikte insidansı %15-20 civarındadır. Diğer bulgular yaklaşık %40 hastada görülen hiperkalsiüri ve nefrokalsinozistir. Açıklanmayan kreatinin klirensindeki azalmanın da PHPT'nin potansiyel renal manifestasyonlarından biri olabileceği kabul edilmiştir.
- iv. **Nörolojik ve kognitif semptom ve bulgular:** Depresyon, anksiyete, bilişsel faaliyetlerde azalma, irritabilite yaygın halsizlik ve çabuk yorulma gibi nonspesifik şikayetler PHPT'li hastalarda yaygın olarak görülebilir (3). Bu tür nonspesifik şikayeti olan hastalarda görülen yapısal, davranışsal ve/veya psikiyatrik semptomatoloji bir dereceye kadar genellikle PHPT'ye bağlanabilir. Çünkü prospektif çalışmalar başarılı paratiroid cerrahisi sonrası bu semptomlarda belirgin iyileşme olduğunu göstermiş iken bazı çalışmalarda postoperatif olarak bu iyileşmenin olmadığı rapor edilmiştir (26-28).
- v. **Kardiyovasküler sistem:** Semptomatik PHPT'de paratiroidektomiden önce ve sonra mortalitenin arttığı daha önceki yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Mortalitedeki bu artışın nedeni kardiyovasküler nedenlere bağlıdır (29,30). PHPT'nin hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki bozukluk, kardiyak aritmiler, damar duvarındaki yapısal ve fonksiyonel bozukluklar ile ilişkili olabileceği çalışmalar ile gösterilmiştir (31-38). Primer hiperparatiroidizm ile ilişkili kardiyak hastalıklardaki artış arasındaki önerilen olası mekanizma Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. PHPT ile ilişkili artmış kardiyak risk için önerilen olası mekanizma.

- vi. **Cerrahi tedavi:** Çoğu uzman görüşüne göre tüm asemptomatik hastalarda cerrahi tedavinin uygulanabilirliği sorgulanabilir bir durumdur. Birçok primer hiperparatiroidili hastanın tanısı insidental olarak saptanan Ca yüksekliği ile konulmaktadır ve eğer bu hastalarda serum Ca düzeyi ölçülmemiş olsaydı PHPT tanısı almayacaklarına işaret edilmiştir. Gerçekten de Silverberg ve Bilezikian yaptıkları çalışmada asemptomatik primer hiperparatiroidili hastaların uzun yıllar olaysız olarak geçirdiklerini göstermişlerdir (39). Bu göz önüne alındığında cerrahi dışı yaklaşım bazı hastalarda uygun bir alternatif olabilir. Diğer taraftan bazı asemptomatik hastalarda yüksek serum ve/veya idrar kalsiyum düzeyleri ile uzun süre takip etmek akıllıca bir yaklaşım olmayabilir. Ek olarak azalmış kemik mineral yoğunluğu olanlarda kırık riski artabilir.

Anormal kardiyak fonksiyonun hiperparatiroidizmin şiddeti ile ilişkili olduğu bilinmesine rağmen hafif hastalıkta bu nedensellik ilişkisi ve reversibilitesi tartışmalıdır (40-44). Bu yüzden şu andaki rehberlerde kardiyovasküler komplikasyonlar paratiroid cerrahi endikasyonu olarak yer almamıştır. Yapılan geniş kapsamlı kohort çalışmalarında önceden kardiyovasküler hastalık risk faktörleri dışlanmadığından karar vermek zordur. KVS risk faktörleri dışlanarak yapılan çalışmalarda da

paratiroidektomi sonrası kardiyak fonksiyonlar da iyileşme saptanmamıştır (43,45).

2009 yılında “Asemtomatik primer hiperparatiroidizmin tedavisinde 3. Uluslararası Çalışma grubu” cerrahi ve medikal tedavi rehberini revize ederek yayınlamıştır. Bu rehber göre PHPT’li hastalarda aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin olması progresyonun önlenmesi için cerrahi tedaviyi önermektedir (46). Cerrahi endikasyonlar Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Asemtomatik PHPT’de cerrahi endikasyonlar.

Serum kalsiyum düzeyinin normalin üst sınırının 1 mg/dl üzerinde olması
Kreatinin klirensinin 60 ml/dk/1,73 m ² altında olması
Kemik mineral dansitometrisinde herhangi bir yerde T skorunun -2,5’den küçük olması veya önceden frajilite fraktürü olması
Yaşın 50’den küçük olması

Bazı merkezler eski cerrahi endikasyondan olan 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının 400 mg’dan fazla olması kriterini hala kullanmaktadırlar. Ancak kalsiyumun böbreklerden fazla atılması renal taş oluşumunda rol oynayan faktörlerden sadece birisidir. Ek olarak artmış kalsiyum atılımı taş oluşumuna eğilim yarattığı halde, taşı olmayan artmış kalsiyum atılımı olan hastalarda da taş formasyonu ile ilişki görülmemiştir. Ayrıca kalsiyum atılımında yaş, cinsiyet, ırk, diyet, renal fonksiyon ve vitamin D düzeyi de etkili olan faktörlerdendir (46,47). Eski ve yeni rehber karşılaştırmaları Tablo 2.3’de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Eski ve yeni rehberlerin karşılaştırması.

Ölçüm	1990	2002	2008
Serum kalsiyumu (normalin üst sınırı)	1-1,6mg/dl	1,0 mg/dl	1,0 mg/dl
24 saatlik idrar kalsiyumu	>400 mg/dl	>400 mg/dl	Endike değil
Kreatinin klirensi	%30 azalma	%30 azalma	<60 ml/dk/1,73m ²
BMD	Ön kolda Z skoru < -2,0	Herhangi bir bölgede T skoru < -2,5	Herhangi bir bölgede T skoru < -2,5 veya önceki frajilite fraktürü
Yaş	<50	<50	<50

- vii. **Medikal tedavi:** Cerrahi tedavi yapılmayan hastalara 2009 rehberine göre, yılda bir kez kalsiyum ve kretinin ölçümü ile her 1-2 yılda bir kemik dansitesi ölçümü (her 3 bölgeden) önerilmektedir. Medikal tedavi olarak cerrahi kriterleri karşılamayan, inoperable veya persistan hastalığı olanlar ile cerrahi tedaviyi reddeden primer hiperparatiroidili hastalara antirezorbtif (bifosfanat, hormon replasman tedavisi ve raloxifen) veya kalsimimetik tedavi (Cinacalcet) verilebilir. Primer hiperparatiroidili hastaların büyük çoğunluğu asemptomatik olmasına rağmen birçok hastada BMD de azalma ve kırık riskinde artış vardır. Bu tür hastalarda hormon replasman tedavisi ve tercihan bifosfonatlar kullanılabilirken PHPT’de raloksifenin BMD üzerine etkisini gösteren klinik çalışma yoktur. Ek olarak antirezorbtif tedavinin uzun dönemde serum Ca ve PTH düzeyi üzerine etkisi yoktur. Cinacalcet uzun dönemde Ca ve PTH düzeyini etkili bir şekilde düşürürken kemik turnover üzerinde etki göstermez ve BMD artışına yol açmaz (48). PHPT’de cerrahi ve medikal tedavi seçeneklerinin Ca ve kemik metabolizmasındaki anahtar klinik göstergelere etkisi Tablo 2.4’de özetlenmiştir (49).

Tablo 2.4. Cerrahi ve medikal tedavi seçeneklerinin klinik göstergelere etkisi.

		Serum Ca	Kemik turnover markırları	Serum PTH	BMD	Fraktür sıklığı
Medikal tedavi	Bifosfanatlar	↓	↓	↑	↑	-
	Kalsitonin	↓	↓	-	-	-
	Kalsimimetikler	-	↑	↑	↓ (%20)	-
	SERM	-	-	-	-	-
Cerrahi tedavi	Paratiroidektomi	↓	↓	↓	↑	↓

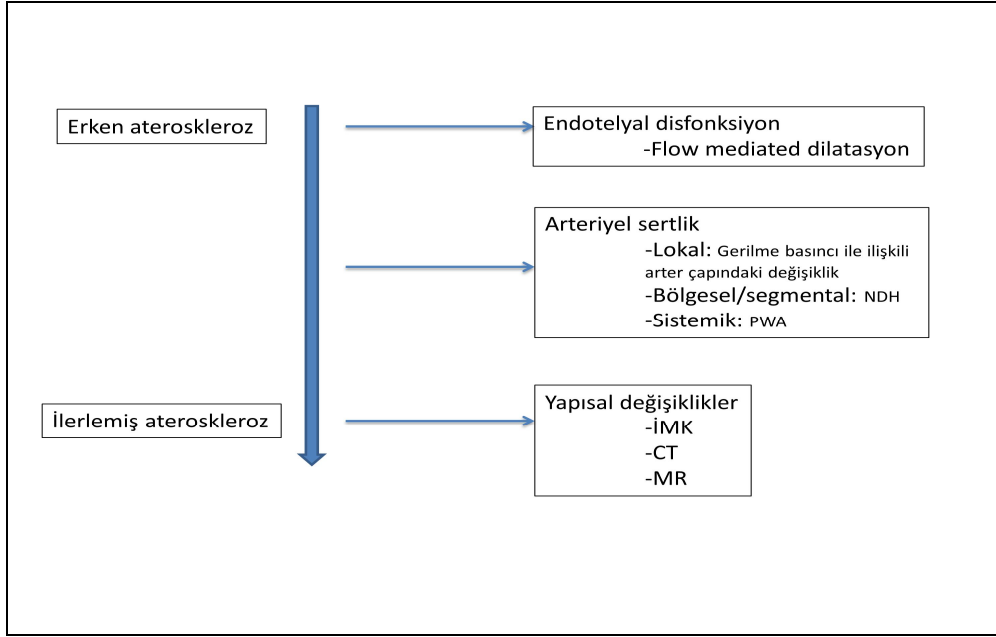
c. Normokalsemik PHPT (NKHPT)

NKHPT kalıcı olarak normal Ca düzeyleri ile birlikte PTH düzeylerinin yüksek olması şeklinde tanımlanabilir. Bu terim ilk defa 1960'lı yıllarda Wills ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (50). Bu durumu tanımlamak için, subklinik hipotiroidizme benzer şekilde subklinik hiperparatiroidizm veya düşük dereceli primer hiperparatiroidizm terimleri de kullanılmıştır. Bu durum D vitamini eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidide çok sık görülen bir durumdur ve bunun dışlanması gerekir.

Normokalsemik hiperparatiroidi diyebilmek için D vitamini düzeyinin ne olacağı konusunda bazı yazarlar alt sınırın 20 ng/ml olması gerektiğini işaret ederken bazı çalışmalarda alt sınır 30 ng/ml olarak bildirilmiştir (51-53). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Ca ve PTH düzeyleri normal olanlarda primer hiperparatiroidizmin tanısını hassas bir şekilde koyabilmek için vitamin D, yaş ve Ca değerlerinin kullanıldığı formül ve nomogram geliştirilmiştir. Bu nomogram PHPT'de %100, normokalsemik PHPT'de %84 ve PHT olan ve PTH düzeyi normal olanlarda ise %54 oranında doğru olarak tanımlayabilmiştir (54).

2.4. Ateroskleroz ve Erken Dönem Göstergeleri

Ateroskleroz hayatın erken dönemlerinde başlayan ve uygun bir şekilde tedavi edilmezse potansiyel olarak katastrofik komplikasyonlara yol açabilen bir durumdur. Bireylerde hızlanmış ateroskleroz erkenden saptanırsa yaşam tarzı değişikliği ve farmakolojik tedaviler ile hastalık progresyonu geri döndürülebilir veya değiştirilebilir. Son yıllarda hızlanmış aterosklerozu saptamada çeşitli noninvaziv metodlar geliştirilmiş ve bu metodlar araştırmalarda ve klinik pratikte kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemler endotelyal disfonksiyon, arteriyel sertlik ve arteriyel remodeling gibi erken ateroskleroz göstergelerini değerlendirmeye imkan sağlar (55). Bu yöntemlerden her biri aterosklerotik sürecin farklı aşamalarını değerlendirmek için kullanılabilir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Aterosklerotik süreçteki farklı aşamaların noninvaziv ölçümler ile bağlantısı.

Flow-mediated dilatasyon arterlerin endotel fonksiyonunu yansıtır. Aterosklerozun erken dönemi kısa süreli uyaranlardan çok fazla etkilenir ve yüksek potansiyelli olarak geri dönüşlüdür (56). Damar duvarındaki erken ve esas olarak fonksiyonel değişiklikler endotelial fonksiyonun göstergesi olan FMD ile ölçülebilirken, damar duvarındaki ilerlemiş yapısal değişiklikler MR görüntüleme veya kardiyak elektronbeam BT ile değerlendirilebilir. Nabız dalga hızı arteriyel sertliği yansıtır ve damar duvarındaki fonksiyonel ve yapısal bozulmayı gösterir (arterioskleroz) ve bu süreç aterogenez ile sıkı ilişkili değildir (57). İntima media kalınlığı ise karotis arterdeki aterogeneze bağlı kronik vasküler kalınlaşmayı yansıtır. Pulse wave analizi aortadaki kan basıncını değerlendirmek için kullanılan bir diğer yöntemdir.

a) Arteriyel sertlik ve yansıyan dalgalar

Arteriyel sertlik ve yansıyan dalgalar arteriosklerozun bir göstergesidir ve nabız ve sistolik arteriyel kan basıncı, myokardiyal afterload ve diastolik myokardiyal akımı tarafından belirlenir (58). Bu etkinin mekanizması, aterogenezin arter duvarında fonksiyonel ve yapısal komponentlerine etkisine benzer bir mekanizmadır. Bununla birlikte aterogenez ile arterioskleroz farklı iki durumdur ve birbirleri ile direk ilişkili değildir (59). Arteriyel sertlik, arter

duvarındaki dalga seyrinin hızı ile hesaplanan nabız dalga hızı (NDH) ile ölçülebilir. Nabız dalga hızı; invaziv olmayan bir yöntemle iki farklı yer arasındaki nabız dalgasının transit geçiş zamanının kaydedilmesi ve otomatik olarak hesaplanması ile elde edilir. İki farklı nabız dalgası, iki farklı yerden iki transüder ile eşzamanlı veya sırayla kaydedilir ve geçiş zamanı eşzamanlı kaydedilen EKG kullanılarak hesaplanır. Karotid femoral NDH arteriyel sertlik ölçümünde altın standart olarak değerlendirilmektedir (60). Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar artmış NDH'nın kötü kardiyovasküler prognozun bağımsız göstergesi olduğunu göstermiştir (61-63). Daha da önemlisi NDH çeşitli yöntemlerle iyileştirilebilir ve bu geri dönüşün sağkalım üzerinde kan basıncından bağımsız olarak faydalı etkileri olduğu yönünde kanıtlar vardır (64, 65). Yansıyan dalga ölçümü Augmentasyon indeksi (AIX) ile yapılabilir ve bu arteriosklerozun daha kompleks bir göstergesidir. Bu indeks dolaşımda distal bölgeden geri dönen yansıyan dalgaya bağlı kan basıncının augmentasyonunu yansıtır. Augmentasyon indeksi sadece arteriyel sertliğe bağlı olmayıp kardiyak output ve geri dönen dalganın oluşma noktasının karakteristiğine de bağlıdır (66). AIX aplanasyon tonometrisi kullanılarak periferik yüzeyel arterlerden ölçülebilir ve bu metod aortdaki santral kan basıncının hesaplanmasına olanak verir (67). Bu metodda radial arter gibi periferik yüzeyel arterin tonometrisi kullanılarak aortun nabız dalga formları analiz edilmiş olur.

b) Karotis intima media kalınlığı (KİMK)

Karotis arter intima media kalınlığı KVS hastalıklarında arteriyel damar duvarının yapısal komponentlerinin durumunu yansıtan, araştırmalarda ve klinik pratikte yaygın olarak kullanılan bir göstergedir (68). KİMK'daki artış ilerlemiş hastalıkta görülen fokal ateromatöz plak gelişmeden önce ortaya çıkan aterosklerozun erken safhasında meydana gelir. Tüm epidemiyolojik çalışmalar KİMK ölçümünün kardiyovasküler hastalıklar için geleneksel risk faktörleri üzerindeki prediktif değerinin kardiyovasküler ve serebrovasküler sonuçlar ile uyumlu olduğunu göstermiştir (69). Bundan başka KİMK'deki progresyonun çeşitli girişimler ile geciktirilmesi hatta geri döndürülmesi mümkündür ve bu sağkalım üzerinde etkili olarak bulunmuştur (70). İntima media kalınlığı (İMK) 1986 yılında Pignoli tarafından tanımlanmış ve aterosklerozun görüntülenmesinde literatürde oldukça kapsamlı çalışmalar yapılmıştır (71). İMK

ölçümü patoloji ile direk olarak uyumludur ki bu arteriyel duvarın kalınlığına işaret eder ve ultrason teknolojisi kullanılarak tam doğru bir şekilde görüntülenir (72,73). Klinik çalışmalarda İMK ölçümü geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile paralellik gösterdiğinden damar duvarı biyolojisi üzerindeki risk faktörlerini değerlendirmede kullanılan invazif olmayan tutarlı bir yöntem olarak kabul görmüştür (74). Lorenz ve arkadaşlarının yaptığı 37.000 kişiyi kapsayan bir meta analizde İMK'deki 0,1 mm'lik artışın myokard infarktüsü riskinde %10'dan %15 ve stroke riskinde %13'den %18'e çıktığını göstermişlerdir (69).

2.5. CD40

Vasküler patolojilerin gelişmesinde rol oynayan faktörler çok çeşitlidir ve bu patolojilerin gelişiminden kronik inflamatuvar olayları içeren vasküler ve nonvasküler mediatörler sorumlu tutulmuşlardır. Aterosklerozun aktif sürecinde makrofaj ve T hücrelerinin damar duvarında aşırı infiltrasyonu, tümör nekroze faktör alfa (TNF- α) ve interlökin-1'in (IL-1) matriks metalloproteinazları aktive ederek plak destabilizasyonuna neden olmaları bunlara örnektir. Son yıllarda tanımlanan CD40 Ligand (CD40L) ateroskleroz ve ilişkili komplikasyonları gibi vasküler hastalıklarla ilişkili immünolojik bir moleküldür (75). Bu molekül CD40 ligandı olarak 1992 yılında tanımlanmıştır (76,77). Başlangıçta sadece bir immün modülatör olduğu düşünülen CD40L aslında B hücre proliferasyonu, farklılaşması, izotip değişimi, ko-stimülatör moleküllerin regülasyonu, antijen sunan hücrelerin aktivasyonu ve T hücre modülasyonu gibi çeşitli immün olaylardan sorumlu tutulmuştur (76). Son zamanlarda saptanan α Ib β 3, α M β 2 or Mac-1 ve α 5 β 1 integrin gibi CD40L reseptörleri CD40L'nin inflamatuvar vasküler modülatör işlevinde önemli rol oynarlar (78-80). CD40L ve reseptörlerini içeren endotelial hücreler, düz kas hücreleri, makrofajlar ve trombositler CD40L tarafından düzenlenen hücresel cevap ve fonksiyon yönünden önemli hücre gruplarıdır. Bundan dolayı CD40L etkileşimleri ateroskleroz ve restenoz gibi vasküler hastalıklara anlamlı derecede etki eder (81). CD40L/CD40 etkileşimi aterosklerotik sürecin hemen her aşamasında gösterilmiştir. Hakkinen ve arkadaşları insan aterosklerotik lezyonlarında double immün boyama hücre tip spesifik antikor tekniği ile farklı tipte CD40L-CD40 profil ekspresyonunu araştırmışlar ve bu ekspresyonun makrofaj ve T lenfositlerde daha fazla olmak üzere endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde bulunduğunu göstermişlerdir (82). Daha sonra yapılan bir başka

çalışmada ise 43 hastada aterosklerotik lezyonlarda CD40 ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Bu lezyonlarda intimal kalınlıkta artış, birçok inflamatuvar infiltrat ve CD40(+) makrofajlar olduğu gösterilmiştir (83). CD40'ın 39kDa'luk hücre ilişkili formuna çözünebilir CD40L denir ve bu biyolojik aktif formdur (84). Aktive olan platelet CD40L sentezini arttırıp membrana transfer eder (85). Birkaç dakika-saat sonra membrandan ayrılır ve çözünebilir CD40L (çCD40L) haline geçer. Dolaşımdaki çCD40L'in %95'i platelet kaynaklıdır (86). Hem serbest hem de bağlı formu CD40 reseptörü ile bağlanınca inflamasyon ve immün sistem kaskadını harekete geçirir ve çeşitli vasküler hücreleri etkileyerek ateroskleroz patogenezi, tromboz ve inflamasyonda rol alır (86). Pek çok çalışmada serum çCD40L'in adezyon moleküllerini, sitokinleri, matriks metalloproteinazları ve doku faktörü sentezini artırarak aterom plağı gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Plazma çCD40L konsantrasyonunun inflamatuvar aktivitenin iyi bir göstergesi olması yanında, gelecekteki kardiyovasküler olaylar için de güçlü bir öngörücü olduğu yakın zamanda yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (87). Hipertansiyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada serum çCD40L'in artmış olduğu gösterilmiştir (88). Serum çCD40L artışı anormal anjiogenezis belirteci olan anjiopoyetin-2 artışı ile koreledir (89). Metabolik sendrom ateroskleroza neden olan proinflamatuvar ve protrombotik olayların eşlik ettiği bir durumdur. Serum çCD40L'in diyabet ve hiperkolesterolemi gibi kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı durumlarda yükseldiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda metabolik sendromda monositlerde CD40 ve CD40L sentezi kontrol grubuna göre artmıştır. İkinci olarak metabolik sendromda serum çCD40L'in arttığı ve bunun ana kaynağının aktive trombositler olduğu gösterilmiştir (90). Yine yapılan birçok çalışmada artmış çCD40L düzeylerinin akut koroner sendrom, serebral iskemi, diabetli hastalarda artmış olarak saptanmıştır (91-93).

2.6. PHPT ve Aterosklerozun Erken Göstergeleri

Şiddetli ve orta derecede şiddetli PHPT'li hastalarda artmış kardiyovasküler mortalite İskandinav'da yapılan çalışmalar ile iyi bir şekilde gösterilmiştir (94-96). Bu yüksek mortalite paratiroidektomiden sonra azalmakta ancak cerrahiden sonra uzun süre devam ettiğinden PHPT'nin kardiyovasküler sistem üzerinde kalıcı hasar yaptığını işaret etmektedir (97). Asemptomatik ve hafif PHPT'de yapılan çalışmalarda ise mortaliteyi artırdığına dair veri bulunmamıştır (98,99). Bu konuda yapılan

çalışmalar ve semptomatik hastalardaki paratiroidektomi sonrası mortalite hızındaki düşüş Ca düzeylerindeki düşüşe bağlı olabileceği, bu nedenle PHPT'deki kardiyovasküler mortalitedeki artışın erken tanı ve kardiyovasküler hastalığın tedavisi ile tersine çevrilebileceği veya paratiroidektomi endikasyonlarında değişiklik ile sağlanabileceği yönünde görüşler ile sürülmüştür (3). Koroner arter hastalığının klinik semptomlarından önce vasküler endotelial ve kas hücrelerindeki fonksiyonel ve yapısal değişiklikler bozulmuş vazoreaktiviteye yol açabilir. Arteriyel damar duvarındaki değişikliğin patogenezindeki erken olaylar endotelial fonksiyon bozukluğudur. Endotelial disfonksiyon kardiyovasküler risk faktörlerinden en önemlisi olan ateroskleroz için kritik bir faktördür ve damar duvarının bozulması ile ilişkilidir (100,101). Geçmiş dönemde yapılan hayvan çalışmalarında endotelin PTH için hedef organlardan birisi olduğu ve PTH'nın non-siklooksijenaz endotelial bağımlı relaxing faktörün üretiminde düzenleyici olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur (102, 103). Jiang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise vasküler endotel hücrelerinde PTH reseptör ekspresyonunu göstermişlerdir (104). Bu çalışmalardan sonraki yıllarda yapılan klinik çalışmalarda ise PTH yüksekliğinin Ca düzeylerinden bağımsız olarak endotelial disfonksiyonu artırdığı ve bunun da PTH yüksekliğinin arter duvarının elastik özelliklerini kötüleştirici etki gösterdiği saptanmıştır (105). Diğer taraftan PHPT'nin damar duvarındaki yapısal değişiklikler ile ilişkili olup olmadığı konusunda çelişkili sonuçlar vardır. Bir çalışmada intima media kalınlığında artış saptanmış iken, diğer çalışmalarda bu desteklenmemiştir (35,38,106). Son yıllarda yapılan çalışmalardan Smith ve arkadaşları hafif-orta derecede PHPT'si olan hastalarda arteriyel sertliği artmış olarak bulmuşlardır. Fonksiyonel ve yapısal damarsal değişikliklerin değişmiş Ca dengesi ile birlikte metabolik ve lipid denge bozukluklarının da etki edebileceğini ileri sürmüşlerdir (107). J Rosa ve arkadaşları ise PHPT'li hastaları normotansif sağlıklı ve esansiyel hipertansiyonlu hastalar ile karşılaştırdıkları çalışmada PHPT'nin artmış arteriyel sertlik ile ilişkili olabileceğini, Ca ve PTH düzeylerinin NDH ile ilişkisi olmadığını ve paratiroidektomi ile arteriyel sertlikte azalma olduğunu göstermişlerdir (108). Kardiyovasküler morbidite, mortalite ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde artış ile NDH'deki artış arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (62,109). PHPT ile arteriyel sertlik arasındaki ilişkiyi araştırmak için birçok çalışmalar yapılmış, ancak bu çalışmalardan hafif PHPT olan hastalarda PTH düzeyi ile arteriyel sertlik arasında pozitif korelasyon bulunurken (107,

108,110,111), diğerk çalışmalarda bu ilişki saptanmamıştır (6,112). Ek olarak PHPT nedeni ile paratiroidektomi yapılan hastalarda cerrahi sonrası PTH azalmasına paralel olarak NDH’de de azalma saptanmıştır (108,110). Yine primer ve sekonder hiperparatiroidizmde kullanılan kalsimimetik olan Cinacalcet kullanımı ile efektif PTH azalması sonucunda NDH’de iyileşme görülmüştür (113).

PHPT ve bununla ilişkili olarak artmış kardiyovasküler hastalık riski son yıllarda yapılan çalışmalar ile oldukça iyi araştırılmıştır. Özellikle asemptomatik ve normokalsemik PHPT’de kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı ve riskli hastaların daha agresif tedavi edilmesini öneren yazarlar mevcuttur. Asemptomatik primer hiperparatiroidide uluslararası çalışma grubunun en son yayımladığı raporda belirgin hiperkalseminin kardiyovasküler sonuçlar üzerinde zararlı etkilerini gösteren yeterli sayıda veri olduğunu ancak asemptomatik hastalıkta kardiyovasküler tutulumun kapsamı ve niteliği hakkında verilerin sınırlı olduğuna dikkat çekmişlerdir. Endotelial fonksiyon değişiklikleri, artmış vasküler sertlik ve belki de diyastolik disfonksiyon gibi subklinik kardiyovasküler bulguların hafif hastalıkta görülebileceği gerçeğinden hareketle bunların hiperkalsemiden mi yoksa PTH yüksekliğinden mi meydana geldiğini saptamanın önemli olacağına dikkat çekmişlerdir. Ek olarak PHPT de cerrahi tedavi ile bu risk faktörlerinde gerileme olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (108,110).

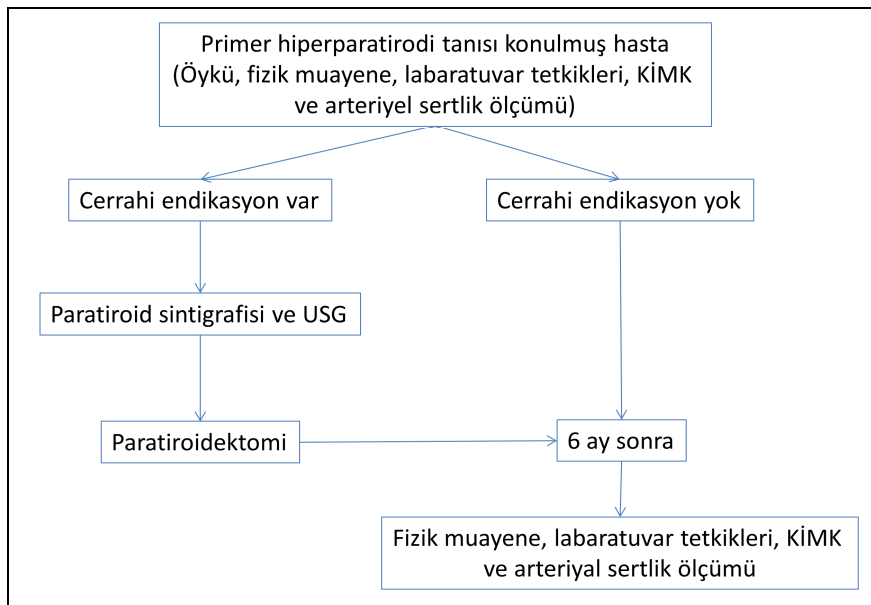
PHPT ve kardiyovasküler sistem hastalıkları arasındaki tüm bu ilişkiler değerlendirildiğinde bu hasta grubunda kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite ve morbiditenin arttığı bilinmektedir. Özellikle asemptomatik hasta grubunda cerrahi tedavinin ne zaman yapılacağı uluslararası rehberlerde kesin olarak tanımlanmış olmasına karşın kardiyovasküler sistem etkilenimi olan hastalar için tanımlanan bir endikasyon kriteri belirtilmemiştir. Bu noktadan hareketle bu çalışmada hiperkalsemik PHPT’si olup uluslararası rehberlere göre cerrahi tedavi kararı verilen hasta grubunda cerrahi öncesi ve sonrası subklinik kardiyovasküler risk faktörlerinden olan K MK, NDH ve  CD40L düzeyleri arasında fark olup olmadığını saptamayı amaçladık. Ayrıca normokalsemik PHPT’li hastalarda da bu risk faktörlerini değerlendirerek hiperkalsemik hastalar gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörleri taşıyıp taşımadığını belirlemek ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı planladık. Ayrıca ateroskleroz ile ilişekli olan  CD40L’ın PHPT’li hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında farklılık olup olmadığını saptamayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran primer hiperparatiroidi hastaları ile kontrol grubu olarak herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı bireyler alınmıştır. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 30 Mayıs 2011 Sayı: B.30.2.AKD.0.20.05.05).

3.1. Hastalar

Çalışmaya toplam 33 yeni tanı konulmuş PHPT hastası ve 15 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 48 kadın katılımcı alınmıştır. Her bir katılımcı çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onam formu alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalar iki gruba ayrılmıştır. 1. grup, 17 hasta, primer hiperparatiroidi tanısı konulup 2009 rehberine göre cerrahi tedavi endikasyonu olanlar (hiperkalsemik grup) ve 2. grup, 16 hasta, PHPT tanısı konulup Ca değerleri normal laboratuvar aralığında (normokalsemik grup) olanlar. Cerrahi tedavi planı yapılan hastalara lokalizasyonu saptamak amacı ile paratiroid sintigrafisi ve ultrasonografisi çekirilmiştir. 1. grup hastalar çalışmaya alındıkları anda ve paratiroidektomi olduktan 6 ay sonra, 2. grup hastalar çalışmaya alındıkları anda ve 6. ay sonra olmak üzere iki kez değerlendirilmiştir. Çalışma protokolü Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma protokolü.

Çalışmadan dışlama kriterleri şunlardır:

- a- Diabetes mellitus
- b- Koroner arter hastalığı
- c- Kronik böbrek yetmezliği
- d- Serebrovasküler hastalık
- e- Periferik arter hastalığı
- f- Herhangi bir inflamatuvar romatolojik hastalık
- g- Malignite
- h- Sigara kullanım hikayesi
- i- Aritmisi olanlar
- j- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum sistemi hastalığı olanlar.

Tüm katılımcıların ayrıntılı öykü alınıp kardiyovasküler risk skoru hesaplamak için gerekli veriler kaydedildikten sonra fizik muayeneleri yapıldı. Boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksleri (kg/m^2) hesaplandı.

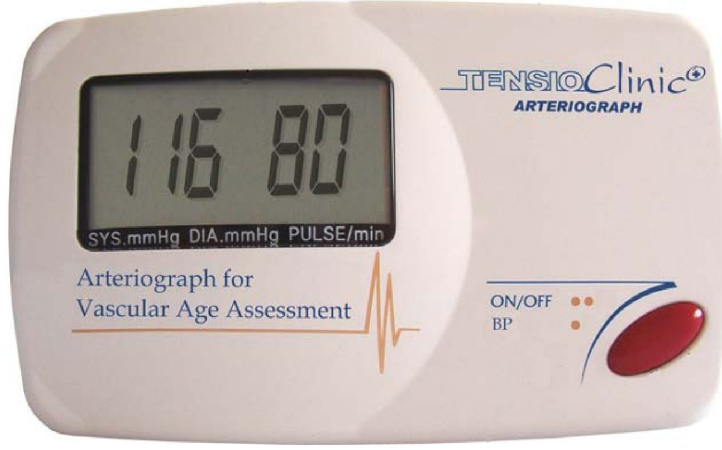
3.2. Laboratuvar Ölçümleri

Katılımcılardan çalışmaya alındıkları anda ve 6 ay sonra, 12 saat açlığı takiben sabah saat 08:00-09:00 arasında açlık kan şekeri, kreatinin, albümin, ALT, Alkalen fosfataz, Total Kolesterol, HDL Kolesterol, LDL Kolesterol, Trigliserit, kalsiyum, fosfor, İnsülin, PTH-İntakt ve 25 OH vitamin D3 düzeyini belirlemek için venöz kan örneği alındı. 24 saatlik idrar kalsiyumunu ölçmek için 1 gün öncesinden idrar toplanması istendi ve tetkikler aynı gün laboratuvarında çalışıldı. Eş zamanlı olarak çCD40L için de venöz kan örneği alınarak 3500 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve çalışma gününe kadar -80°C 'de saklandı. Tüm katılımcıların 6. ayları dolduğunda çCD40 L için ayrılan serumlar oda ısısında çözöldü. çCD40L analizi Biosource sandwich enzyme-linked immunosorbent (human sCD40 Ligand, Belgium) kiti kullanılarak yapıldı ve sonuçlar ng/ml olarak elde edildi.

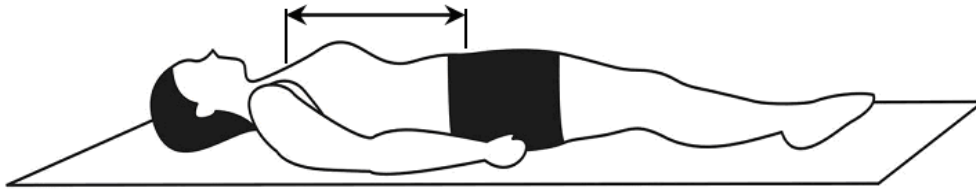
3.3. Arteriyel Sertlik Ölçümü

Arteriyel sertlik ölçümü TensioMed® TensioClinic Arteriograph™ cihazı ile yapıldı (Şekil 3.2.). Tüm ölçümler sabah saat 09:00-10:00 arasında yapıldı. Katılımcılar, en az yarım saat dinlenmiş ve öncesinde herhangi bir yiyecek ya da

içecek almamış bir şekilde ölçüm için ayrılmış, dış uyarılardan uzak, sessiz bir odaya alındı. Düz bir sedyeye yatırılan katılımcıların jugulum ve simfizis pubis mesafesi ölçülerek cihazın veri kısmına girildi (Şekil 3.3.).



Şekil 3.2. TensioMed® TensioClinic Arteriograph™ cihazı.

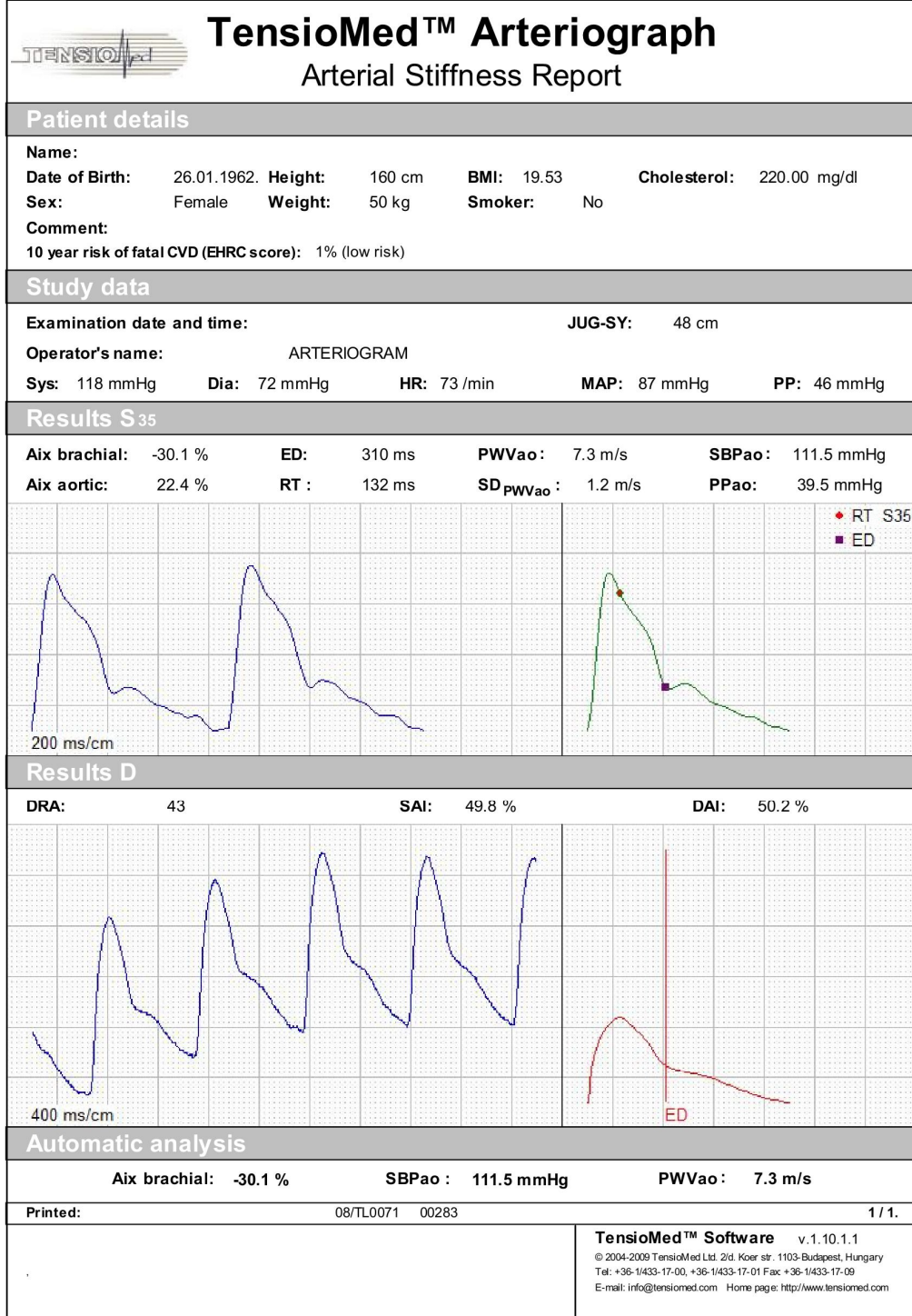


Şekil 3.3. Arteriyel sertlik ölçümünde jugulum ve simfizis pubis mesafe ölçümü.

Cihaza ayrıca hastanın ismi, boy ve kilosu ile 10 yıllık kardiyovasküler ölüm riskini hesaplamak (SCORE) için gerekli olan yaş, cinsiyet, total kolesterol, ve sigara içip içmediği verileri girildi. Avrupa ülkeleri için risk değerlendirme grafiğinden Türkiye için olan “yüksek risk” seçildi.

Hasta bilgileri cihaza girildikten sonra cihazın program menüsünden PW tuşuna basılarak ölçüm başlatıldı. Ölçümün ilk fazında otomatik olarak kan basıncı ölçümü, ikinci fazda ise nabız dalga analizi için nabız dalgaları kaydedildi. Ölçüm sonunda Nabız Dalga Hızı (NDH), Augmentasyon İndeksi (AIX), Nabız Basıncı (NB), Ejeksiyon Zamanı (ED), Döngü Zamanı (RT), Sistolik-Diyastolik Alan İndeksleri (SAI-DAI), ve Diyastol Refleks Alanı (DRA) verileri elde edildi. Bu verilere ek olarak

sistolik kan basıncı (SBP)ve diyastolik kan basıncı (DBP), santral kan basıncı (SBPao) ve kalp hızı sonuçları alındı. Programın çıktı görüntüsü Şekil 3.4’de gösterilmiştir.

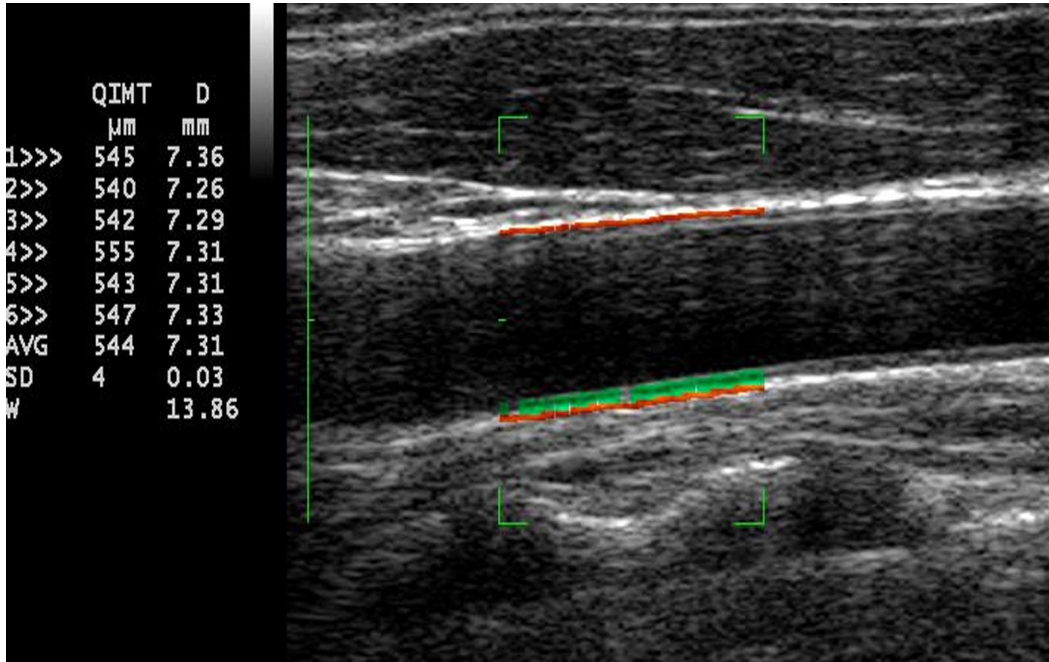


Şekil 3.4. Arteriyel sertlik ölçümü çıktı görüntüsü.

3.4. Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü

Karotis intima media kalınlığı (KİMK) Esaote Mylab50 renkli Dopler Ultrasonografi (Esaote, Firenze, Italy) cihazı kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü. Ölçümde 5-13 mHz LA523 probu ve QIMT analiz software kullanıldı. Radyo frekans yöntemi (^{RF}QIMT) ile ölçülen karotis intima media kalınlığı iyi tanımlanmış bir yöntem olup literatürde bu yöntem ile yapılmış çalışmalar mevcuttur (114-117). Bu yöntemde damar duvarlarına gönderilen radyofrekans sinyali direk analiz edildiğinden intima media kalınlığının ölçümünde altın standart olabileceği düşünülmüştür.

Her bir katılımcı sedye üzerinde supin pozisyonunda yattıktan sonra common carotid arter (CCA) USG’de görüntülendi ve ölçüm bifurkasyon yeri dilatasyonun 1 cm proksimalinden longitudinal olarak 1,5 cm’lik damar segmentinden yapıldı. USG probu arter duvarına vertikal olarak yerleştirilip CCA’nın anterior ve posterior duvarı net bir şekilde görüldü. MyLab50 USG cihazında “Tools” butonuna basılarak QIMT fonksiyonu başlatıldı. Seçilen damar segmentinde posterior duvarda radyofrekans sinyali izlendi. Sistolik fazda KİMK otomatik olarak ölçüldü ve bir kardiyak siklusta 34 noktanın ortalaması alınarak hesaplandı. 6 kardiyak siklusun ortalaması alınarak KİMK ve SD değerleri elde edildi (Şekil 3.5.).

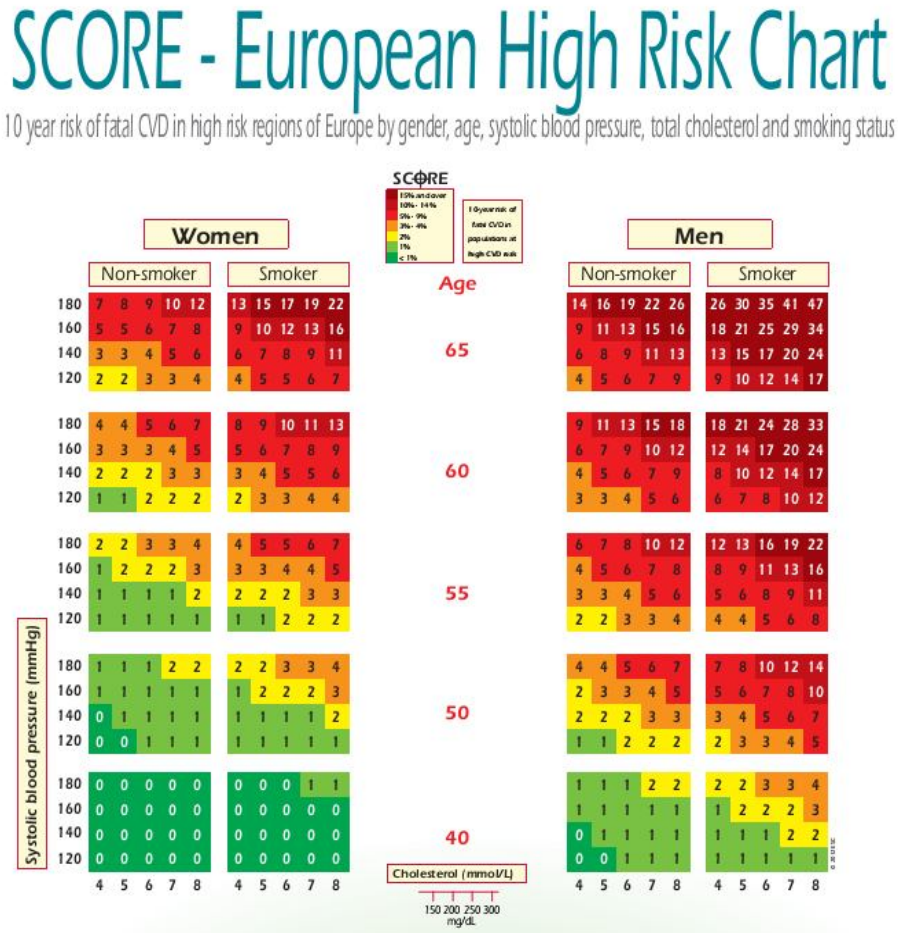


Şekil 3.5. Karotis intima media kalınlığı ölçüm görüntüsü.

3.5. Risk Değerlendirmesi

SCORE sistemi ile yapıldı. SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) sistemi 11 Avrupa ülkesinde yapılan 12 prospektif çalışmaya ve genel nüfustan alınan 205 binden fazla bireyin izlemine (2.1 milyon kişi-yıl) dayanmaktadır (118). Bu sistemde, diğer tüm sistemlerden farklı olarak, ölümcül (fatal) kardiyovasküler olay riski hesaplanmaktadır.

Avrupa Kardiyoloji Derneği korunma kılavuzunda kullanılması önerilen SCORE sistemi çeşitli ve geniş bir Avrupa nüfusunun prospektif verilerine dayanarak hazırlanmıştır. Bu sistem, görünürde sağlıklı olan, yani klinik veya pre-klinik hiçbir belirti göstermeyen olgularda risk tahmini yapmayı amaçlamaktadır. Bir kardiyovasküler olay geçirmiş ve hastalık tanısı konmuş olan kişiler zaten yüksek riskli olarak görüldüğünden, sıkı risk faktörü değerlendirmesi ve tedavisine aday olarak kabul edilmektedir. Risk hesaplama yöntemi ile ilgili Şekil 3.6'da gösterilmiştir.



Şekil 3.6. SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) risk hesaplama yöntemi.

Bu sisteme göre risk sınıflaması 4'e ayrıldı:

- 1) Çok yüksek risk grubu: SCORE sisteminde hesaplanan riski $>\%10$ olanlar.
- 2) Yüksek risk grubu: SCORE sisteminde hesaplanan riski $\geq\%5$ ve $\leq\%10$ olanlar.
- 3) Orta risk grubu: SCORE sisteminde hesaplanan riski $\geq\%1$ ve $\leq\%5$ olanlar.
- 4) Düşük risk grubu: SCORE sisteminde $\leq\%1$ risk hesaplananlar.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS version 20.0 programı ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde ile ifade edildi. Normal dağılım Shapiro Wilk's testi ile değerlendirildi. Parametrelerin normal dağılım gösterip göstermemesine göre, sürekli değişkenlerin analizi için Mann-Whitney U ve t-test (independent samples t test) kullanıldı. Başlangıç ve 6. ay sonundaki karşılaştırmalarda paired t-testi kullanıldı. Üç grup arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılıma uyanlarda ANOVA ve post hoc testlerden LSD testi, normal dağılıma uygun olmayan verilerin analizinde ise Kruskal Wallis testinden yararlanıldı. Korelasyon analizi için Pearson ve Spearman rho's testleri kullanıldı. Regresyon analizi için lineer regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel analizler yapılırken sonuçlar %95 güven aralığında, p değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm katılımcılar kadın cinsiyette idi ve 3 grup şeklinde ayrıldı: Hiperkalsemik (HK) grup: PHPT tanısı konulup cerrahi tedavi yapılan grup; Normokalsemik (NK) grup: PHPT tanısı konulup medikal tedavi ile izlenen grup ve Sağlıklı kontrol grubu.

Her üç grup birbiri ile karşılaştırıldığında yaş ortalaması HK grupta $51 \pm 8,2$, NK grupta $58 \pm 7,8$ ve kontrol grubunda $52 \pm 4,2$ idi. Gruplar arasında farklılık vardı ve NK grupta yaş ortalaması daha yüksekti ($p=0,017$). Üç grup arasındaki demografik ve klinik karşılaştırmalar Tablo 4.1 ve 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan katılımcıların özellikleri.

	Hiperkalsemik (n=17)	Normokalsemik (n=16)	Kontrol (n=15)	p
Yaş	51 ± 8	58 ± 7	52 ± 4	0,017^a
Boy (cm)	159 ± 7	157 ± 6	156 ± 7	0,668
Kilo (kg)	$71,1 \pm 10,4$	$71,4 \pm 12,8$	$68 \pm 12,6$	0,681
VKİ (kg/m^2)	$28,1 \pm 3,7$	$28,7 \pm 4,6$	$27,5 \pm 3,9$	0,707
Sistolik TA (mmHg)	129 ± 15	131 ± 13	125 ± 13	0,075
Diastolik TA (mmHg)	82 ± 9	81 ± 8	72 ± 12	0,022^b
Nabız hızı (dk)	73 ± 10	72 ± 9	69 ± 7	0,548

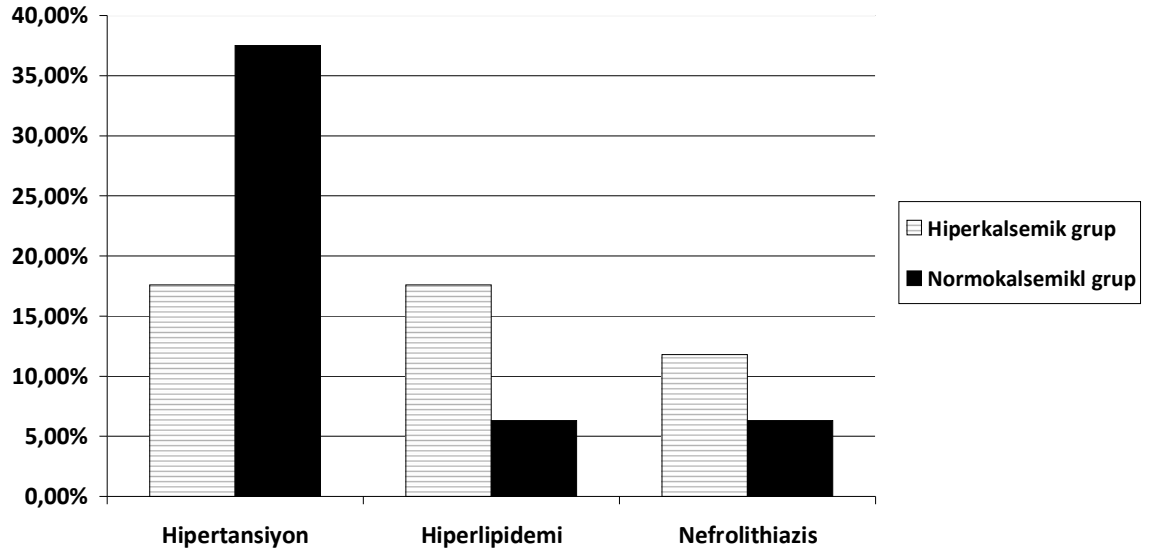
a:HK vs NK $p:0,014$, NK vs Kontrol $p:0,205$, HK vs Kontrol $p:1,000$

b:HK vs NK $p:0,654$, NK vs Kontrol $p:0,030$, HK vs Kontrol $p:0,009$

HK grubun %17,6’sında ($n=3$) hipertansiyon, %17,6’sında ($n=3$) hiperlipidemi ve %11,8’inde ($n=2$) nefrolithiazis varken, NK grupta %37,5 ($n=6$) oranında HT, %6,3 ($n=1$) oranında hiperlipidemi ve %6,3 ($n=1$) nefrolithiazis vardı. İki grup hipertansiyon, hiperlipidemi ve nefrolithiazis varlığı açısından benzerdi. Kontrol grubunda HT, hiperlipidemi ya da böbrek taşı saptanmadı.

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan katılımcıların diğer özellikleri.

	Hiperkalsemik (n=17)	Normokalsemik (n=16)	p
HT varlığı (n) (%)	3 (17,6)	6 (37,5)	0,201
Hiperlipidemi varlığı (n) (%)	3 (17,6)	1 (6,3)	0,316
Nefrolithiazis varlığı (n) (%)	2 (11,8)	1 (6,3)	0,582



Grafik 4.1. Hiperkalsemik ve normokalsemik gruptaki hipertansiyon, hiperlipidemi ve nefrolithiazis oranları

Hasta grubu DEXA sonuçlarına göre değerlendirildiğinde HK grupta %35,3 (n=6) oranında osteoporoz, %35,3 (n=6) oranında osteopeni varken, diğer hastalar (n=5) normaldi. NK grupta ise osteoporoz oranı %43,8 (n=7), osteopeni oranı %37,5 (n=6) idi ve DEXA'sı normal olan hasta sayısı 3 idi. Kontrol grubunda osteoporoz ya da osteopeni saptanmadı. HK ve NK gruplar DEXA sonuçları açısından benzerdi (p=0,761).

Tablo 4.3. DEXA ölçümleri.

	Hiperkalsemik (n=17)	Normokalsemik (n=16)	p
Normal T skoru (n) (%)	5 (29,4)	3 (18,8)	>0,05
Osteopeni (-1<T<2,5) (n) (%)	6 (35,3)	6 (37,5)	>0,05
Osteoporoz (T<2,5) (n) (%)	6 (35,3)	7 (43,8)	>0,05

Başlangıçta tüm katılımcıların laboratuvar verileri değerlendirildiğinde Glikoz, Kreatinin, ALT, Albumin, 25-OH vitamin D3, Total Kolesterol, Triglicerit, LDL Kolesterol, HDL Kolesterol, çözünebilir CD ligand, İnsülin ve HOMA indekslerinin 3 grup arasında farklılığı yoktu. Beklenebileceği gibi hasta grubu ile kontrol grubu açısından Ca, P, PTH ve Kalsiüri düzeyleri farklı idi. ALP düzeyleri arasında da

farklılık vardı ve HK grupta ALP düzeyleri diğer iki gruba göre daha yüksek olarak bulundu ($p=0,008$).

Tablo 4.4. Başlangıç laboratuvar verileri.

	Hiperkalsemik (n=17)	Normokalsemik (n=16)	Kontrol (n=15)	p
Glikoz (mg/dl)	91±6,1	92±9,7	89±7,1	0,764
Kreatinin (mg/dl)	0,7±0,1	0,7±0,1	0,7±0,1	0,749
ALT (U/L)	17±7	16±8	22±11	0,698
ALP (U/L)	85±21	77±20	64±11	0,008^a
Kalsiyum (mg/dl)	11,1±0,6	9,7±0,4	9,6±0,4	0,000^b
Düzeltilmiş Ca (mg/dl)	10,7±0,7	9,2±0,4	9,1±0,3	0,000^c
Albumin (g/dl)	4,5±0,2	4,6±0,2	4,6±0,2	0,425
Fosfor (mg/dl)	2,7±0,5	3,3±0,3	3,5±0,5	0,000^d
25-OH VitD3 (ng/ml)	25,8±5,7	34,3±14,5	27±3,8	0,079
PTH (pg/ml)	129±229	78±25	46±12	0,006^e
Kalsiüri (mg/24 saat)	281±125	120±101	118±55	0,001^f
Total Kolesterol (mg/dl)	215±31	206±42	214±18	0,697
Trigliserit (mg/dl)	112±25	133±60	130±61	0,995
LDL Kolesterol (mg/dl)	134±25	117±29	136±35	0,158
HDL Kolesterol (mg/dl)	53±10	60±17	51±11	0,131
İnsülin (μU/ml)	9,4±5,7	10,0±4,0	10,4±5,3	0,964
HOMA indexi	2,08±1,42	2,33±1,04	1,66±1,29	0,993
çCD40L (ng/ml)	1,96±1,14	1,92±1,15	2,12±0,88	0,866

a:HK vs NK p:0,217, NK vs Kontrol p:0,049, HK vs Kontrol p:0,002

b:HK vs NK p:0,000, NK vs Kontrol p:0,939, HK vs Kontrol p:0,000

c: HK vs NK p:0,000, NK vs Kontrol p:0,725, HK vs Kontrol p:0,000

d:HK vs NK p:0,001, NK vs Kontrol p:0,362, HK vs Kontrol p:0,000

e:HK vs NK p:0,166, NK vs Kontrol p:0,000, HK vs Kontrol p:0,000

f:HK vs NK p:0,090, NK vs Kontrol p:0,042, HK vs Kontrol p:0,020

Karotis intima media kalınlığı ölçümleri karşılaştırıldığında hem HK, hem de NK grup ortalaması kontrol grubundan daha yüksekti ve bu istatistiki olarak anlamlı idi. (HK vs kontrol $p=0,020$, NK vs kontrol $p=0,042$). HK ve NK grup arasında farklılık yoktu ($p=0,773$).

Tablo 4.5. Başlangıç karotis intima media kalınlığı karşılaştırmaları.

	HK (n=17)	NK (n=16)	Kontrol (n=15)	p
KİMK (μm)	601±91	593±69	529±91	0,043^a

a: HK vs NK p:0,773, NK vs Kontrol p:0,042, HK vs Kontrol p:0,020

Çalışmaya alınan grupların arteriyel sertlik ölçümleri Nabız dalga hızı (NDH) ve Augmentasyon indeksi (AIX) olarak değerlendirildi. $AIX < -30\%$ olanlar optimal, $-30\% \leq AIX < -10\%$ normal, $-10\% \leq AIX \leq 10\%$ artmış ve $AIX > 10\%$ patolojik olarak kabul edildi. NDH açısından ise $NDH_{ao} < 7$ m/s optimal, $7 \text{ m/s} \leq NDH_{ao} < 9.7$ m/s normal, $9.7 \text{ m/s} \leq NDH_{ao} \leq 12$ m/s artmış ve $NDH_{ao} > 12$ m/s patolojik olarak değerlendirildi. Bu sınıflamaya göre HK grupta NDH'si normal olmayan 7 hasta, NK grupta NDH'si normal olmayan ise 4 hasta vardı. Kontrol grubundaki katılımcıların tümünün NDH'si normal olarak bulundu.

Tablo 4.6. Başlangıçtaki arteriyel sertlik ölçüm karşılaştırmaları.

	HK (n=17)	NK (n=16)	Kontrol (n=15)	p
NDH _{ao} (m/sn)	9,6±1,8	9,4±1,9	7,7±0,8	0,005^a
NDH _{ao} <7m/s (n) (%)	1 (5,9)	0	3 (20)	p>0,05
7m/sn≤NDH _{ao} <9.7m/sn (n) (%)	9 (52,9)	12 (75)	12 (80)	p>0,05
9.7m/sn≤NDH _{ao} ≤12m/sn (n) (%)	45 (23,)	3 (18,8)	0	p>0,05
NDH _{ao} >12 m/sn (n) (%)	3 (17,6)	1 (6,3)	0	p>0,05
AIX brakial (%)	-21±31	-15±25	-22±15	0,925
AIX Aorta (%)	26±15	29±12	26±7	0,874
AIX _{br} <-30 (n) (%)	6 (35,3)	5 (31,3)	3 (20)	p>0,05
-30≤AIX _{br} <-10 (n) (%)	6 (35,3)	6 (37,5)	9 (60)	p>0,05
-10≤AIX _{br} ≤10 (n) (%)	2 (11,8)	2 (12,5)	3 (20)	p>0,05
AIX _{br} >10 (n) (%)	3 (17,6)	3 (18,8)	0	p>0,05
SBP _{ao} (mmHg)	125±17	124±19	113±5	0,048^b

a:HK vs NK p:0,712, NK vs Kontrol p:0,007, HK vs Kontrol p:0,002

b:HK vs NK p:0,573, NK vs Kontrol p:0,019, HK vs Kontrol p:0,062

Katılımcıların kardiyovasküler hastalık risk değerlendirmesi SCORE sistemine göre sınıflandırıldı ve her 3 gruptaki katılımcıların çoğunluğu düşük ve orta riskli idi. Kontrol grubunda yüksek veya çok yüksek riskli katılımcı bulunmazken HK ve NK gruplarda sadece 1'er hasta yüksek riskli idi. Üç grup arasında istatistiki olarak farklılık yoktu (p=0,072).

Tablo 4.7. Başlangıç risk değerlendirmesi (SCORE).

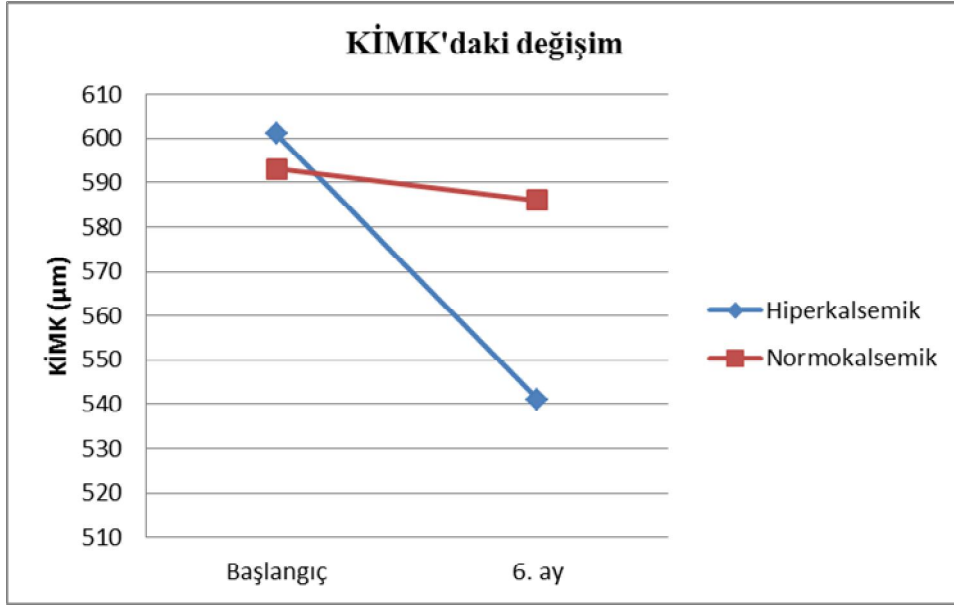
%	HK (n=17)	NK (n=16)	Kontrol (n=15)	p
<i>Düşük (n) (%)</i>	5 (29,4)	3 (18,8)	10 (66,7)	p>0,05
<i>Orta (n) (%)</i>	11 (64,7)	12 (75)	5 (33,3)	p>0,05
<i>Yüksek (n) (%)</i>	1 (5,9)	1 (6,3)	0	p>0,05
<i>Çok yüksek (n) (%)</i>	0	0	0	

HK grupta başlangıç ve 6 ay verileri karşılaştırıldığında laboratuvar verilerinden fosfor, 25-OH vitamin D3, parathormon ve kalsiüri düzeylerinde istatistiki anlamlılık düzeyinde değişimler saptandı. Ayrıca karotis intima media kalınlığı ve nabız dalga hızı değerlerinde de anlamlı değişiklik görüldü. Diğer parametrelerde herhangi bir değişiklik saptamadık. NK grubun verilerinde ise anlamlı değişiklik saptadığımız verimiz yoktu.

Tablo 4.8. HK gruptaki başlangıç ve 6. ay veri karşılaştırmaları.

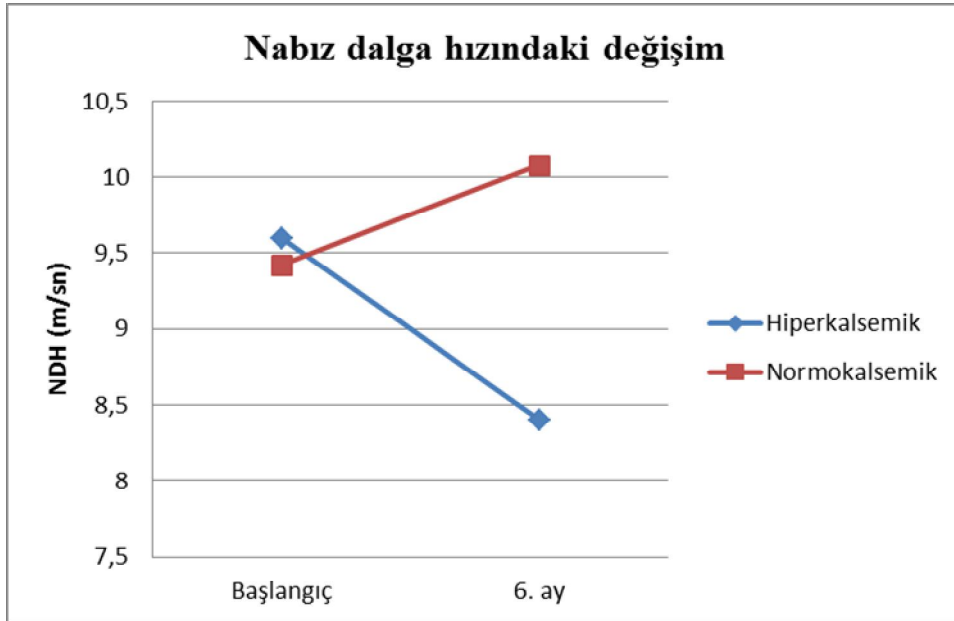
	Başlangıç	6.ay	p
<i>Glikoz (mg/dl)</i>	91±6	89±5	0,338
<i>İnsülin (μU/ml)</i>	10,5±5,7	10,4±4,6	0,968
<i>HOMA</i>	2,39±1,42	2,31±1,08	0,773
<i>Ca (mg/dl)</i>	11,1±0,6	10,0±2,3	0,080
<i>P (mg/dl)</i>	2,7±0,5	3,2±0,5	0,003
<i>VitD3 (ng/ml)</i>	26,5±5,7	32,2±10,7	0,026
<i>PTH (pg/ml)</i>	205±229	50±11	0,012
<i>Kalsiüri (mg/24 saat)</i>	281±125	110±50	0,000
<i>çCD40L (ng/ml)</i>	1,96±1,14	1,94±1,30	0,936
<i>SistolikTA (mmHg)</i>	129±15	124±14	0,210
<i>DiastolikTA (mmHg)</i>	82±9	78±9	0,200
<i>SBP (mmHg)</i>	125±17	119±15	0,167
<i>NDH (m/sn)</i>	9,6±0,8	8,4±1,5	0,000
<i>AI_Xbr (%)</i>	-15,8±31,2	-26,6±20,3	0,164
<i>AI_Xao (%)</i>	29±15	24±10	0,166
<i>KİMK (μm)</i>	601±91	541±65	0,006

HK ve NK grupların KİMK'daki başlangıç ve 6. ay arası değişimleri incelendiğinde HK grupta istatistiki olarak anlamlı değişim görülürken NK grupta anlamlı değişiklik saptanmadı (HK grup: Başlangıç: 601±91 μm, 6. ay: 541±65 μm, p=0,006, NK grup: Başlangıç: 593±69 μm, 6. ay: 586±75 μm, p=0,68) (Grafik 4.2.).



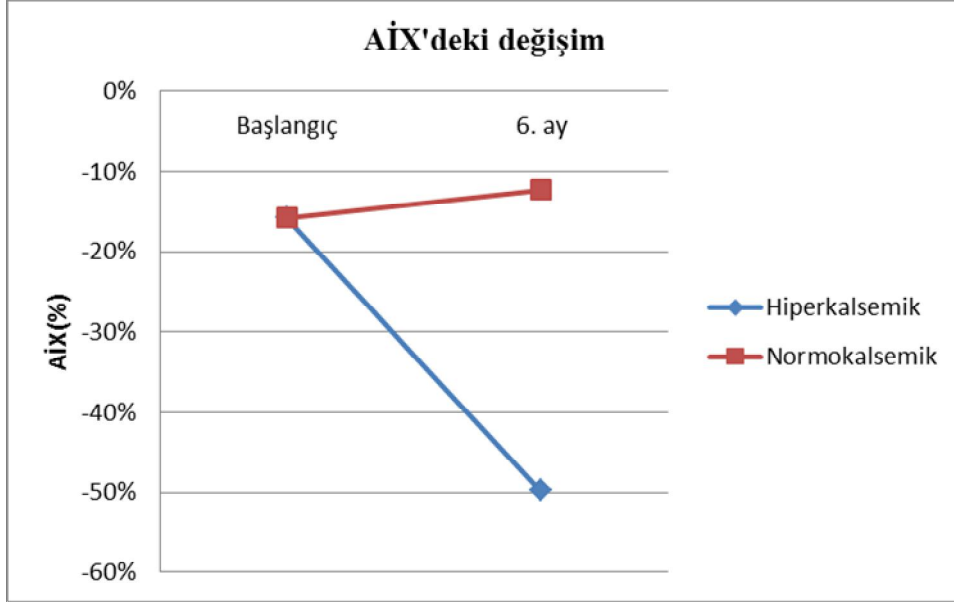
Grafik 4.2. Karotis intima media kalınlığındaki değişim.

HK ve NK grupların NDH'daki başlangıç ve 6. ay arası değişimleri incelendiğinde hem HK grupta, hem de NK grupta anlamlı değişiklik saptanmadı (HK grup: Başlangıç: $9,6 \pm 0,8 \text{ m/sn}$ 6.ay: $8,4 \pm 1,5 \text{ m/sn}$, $p=0,000$, NK grup: Başlangıç: $9,4 \pm 1,9$, 6. ay: $10,0 \pm 1,9$, $p=0,19$) (Grafik 4.3.).



Grafik 4.3. Nabız dalga hızındaki değişim.

HK ve NK grupların AİX'deki başlangıç ve 6. ay arası değişimleri incelendiğinde HK grupta istatistiki olarak anlamlı değişim görülürken NK grupta anlamlı değişiklik saptanmadı (HK grup: Başlangıç: $\%-15,8 \pm 31,2$, 6. ay: $\%-26,6 \pm 20,3$, $p=0,164$, NK grup: Başlangıç: $\%-15,7 \pm 25,5$, 6. ay: $\%-12,2 \pm 16,9$, $p=0,55$) (Grafik 4.4).



Grafik 4.4. Augmentasyon indeksindeki değişim.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz subklinik kardiyovasküler risk faktörlerinden KİMK, NDH, AİXbrakial ve çCD40L düzeylerinin HK ve NK grupları başlangıçta ve 6. ay sonundaki karşılaştırmalarındaki aşağıdaki bulguları elde ettik (Tablo 4.9.).

- 1) KİMK karşılaştırmasında başlangıçta HK ve NK grup arasında farklılık yoktu (HK: $601 \pm 91 \mu\text{m}$, NK: $593 \pm 69 \mu\text{m}$, $p=0,77$). 6. ay sonunda ise HK grupta normokalsemik gruba göre daha fazla azalma olmasına karşın bu azalma sonucu istatistiki anlamlılığa ulaşmadı (HK: $541 \pm 65 \mu\text{m}$, NK: $586 \pm 75 \mu\text{m}$, $p=0,078$).
- 2) NDH karşılaştırmasında başlangıçta HK ve NK grup arasında farklılık yoktu (HK: $9,6 \pm 1,8 \text{ m/sn}$, NK: $9,4 \pm 1,9 \text{ m/sn}$, $p=0,77$). 6. ayın sonundaki karşılaştırmada ise HK gruptaki NDH'da düşme olduğundan iki grup arasında fark istatistiki olarak anlamlı bulundu (HK: $8,4 \pm 1,5 \text{ m/sn}$, NK: $10,0 \pm 1,9 \text{ m/sn}$, $p=0,012$).

- 3) AİXbr karşılaştırmasında başlangıçta HK ve NK grup arasında farklılık yoktu (HK: $-15,8 \pm 31,2$, NK: $-15,7 \pm 25,5$, $p=0,99$). 6. ay sonu karşılaştırmasında ise HK gruptaki AİX değişimi NK gruptaki değişimden daha fazla olduğundan istatistiki anlamlılık ortaya çıktı (HK: $-26,6 \pm 20,3$, NK: $-12,2 \pm 16,9$, $p=0,017$).
- 4) çCD40L düzeyleri karşılaştırmasında başlangıçta HK ve NK grup arasında farklılık yoktu (Başlangıç HK: $1,96 \pm 1,14$ ng/ml, NK: $1,92 \pm 1,15$ ng/ml, $p=0,97$ 6. ay: HK: $1,94 \pm 1,30$ ng/ml, NK: $1,63 \pm 0,89$ ng/ml, $p=0,94$).

Tablo 4.9. HK ve NK grupta KİMK, NDH, AİXbr ve çCD40L düzeylerinin başlangıç ve 6. ay karşılaştırması.

	Başlangıç			6. Ay		
	HK	NK	p	HK	NK	p
KİMK	601±91	593±69	0,77	541±65	586±75	0,078
NDH	9,6±1,8	9,4±1,9	0,77	8,4±1,5	10,0±1,9	0,012
AİXbr(%)	-15,8±31,2	-15,7±25,5	0,99	-26,6±20,3	-12,2±16,9	0,017
çCD40L	1,96±1,14	1,92±1,15	0,97	1,94±1,30	1,63±0,89	0,94

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz subklinik kardiyovasküler risk faktörlerinden KİMK, NDH, AİXbrakial ve çCD40L düzeylerinin çalışmanın başlangıç verileri ile yaptığımız korelasyon analizinde şu bulguları elde ettik:

- 1- Tüm PHPT'li grubun (hiperkalsemik ve normokalsemik birlikte) yapılan korelasyon analizleri sonucunda KİMK; Total kolesterol ($p=0,031$ $r=0,376$) ve LDL düzeyi ($p=0,015$ $r=0,421$) ile pozitif korelasyon, NDH; PTH düzeyi ($p=0,038$ $r=0,363$), sistolik arter basıncı ($p=0,000$ $r=0,597$), Santral kan basıncı ($p=0,000$ $r=0,688$) ve aort nabız bancı ($p=0,000$ $r=0,658$) ile pozitif korelasyon gösteriyordu. Augmentasyon indeksi de NDH'ye benzer şekilde PTH, sistolik arter basıncı, santral kan basıncı ve aort nabız bancı ile korelasyon gösteriyordu. Ayrıca augmentasyon indeksi kalp hızı ile negatif korele bulundu ($p=0,001$ $r=-0,549$). çCD40L düzeyi ile değerlendirdiğimiz parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptamadık (KT1).

- 2- Kontrol grubunun korelasyon analizlerinde ise KİMK fosfor ile negatif korelasyon ($p=0,004$ $r=-0,698$) gösteriyordu. çCD40L düzeyinin ise PTH ile negatif ($p=0,043$ $r=-0,528$), kalsiüri düzeyi ile pozitif ($p=0,010$ $r=0,643$) korelasyon gösterdiğini saptadık. NDH ise trigliserit ($p=0,047$ $r=0,521$), vücut kitle indeksi ($p=0,013$ $r=0,626$), sistolik kan basıncı ($p=0,040$ $r=0,535$), santral kan basıncı ($p=0,013$ $r=0,622$) ve aort nabız bantı ($p=0,033$ $r=0,551$) ile pozitif, HDL kolesterol düzeyi ile negatif ($p=0,017$ $r=-0,604$) korelasyon gösteriyordu. Augmentasyon indeksi herhangi bir parametre ile korelasyon göstermiyordu. (KT2).
- 3- Cerrahi tedavi yapılan PHPT'li hastalarda cerrahi tedavi öncesi ve sonrası arasındaki farkların korelasyonunda ise KİMK deki değişim Ca düzeyindeki değişim ile negatif ($p=0,021$ $r=-0,553$), NDH deki değişimin sistolik kan basıncı farkı ($p=0,001$ $r=-0,734$) ve santral kan basıncı farkı ($p=0,001$ $r=-0,736$) ile pozitif korelasyonu vardı. Augmentasyon indekslerindeki değişimin ise diastolik kan basıncı farkı ($p=0,040$ $r=-0,501$), santral kan basıncı farkı ($p=0,001$ $r=-0,741$) ve NDH farkı ($p=0,027$ $r=-0,534$) ile pozitif yönde korelasyonu mevcuttu. (KT3).

Tablo 4.10. PHPT grubu korelasyonları.

(KT1)		Yaş	Ca	P	VitD3	PTH	Total Kolest	TG	LDL	HDL	İnsülin	Kalsiüri	Kilo	VKI1	Sistolik TA	Kalp hızı	SBP	PPao
KİMK	r	,325	-,058	-,028	-,203	-,021	,376	,167	,421	-,175	,065	-,110	,094	,160	,177	,113	,106	,036
	p	0,065	0,747	0,876	0,258	0,909	0,031	0,353	0,015	0,329	0,719	0,543	0,601	0,373	0,324	0,532	0,558	0,844
çCD40L	r	-,001	,019	-,107	-,122	-,042	,051	,179	,051	-,154	,109	,151	-,047	,065	-,080	,085	-,111	-,139
	p	0,995	0,9170	0,554	0,500	0,819	0,779	0,320	0,778	0,393	0,547	0,403	0,797	0,718	0,658	0,637	0,537	0,439
NDH	r	,144	,277	-,336	,078	,363	-,249	-,316	-,202	,157	,086	-,007	,019	-,054	,597	-,029	,688	,658
	p	0,425	0,119	0,056	0,664	0,038	0,162	0,073	0,261	0,384	0,635	0,969	0,916	0,765	0,000	0,873	0,000	0,000
Aİxbr	r	,041	,096	,009	,185	,375	-,003	-,225	,017	,143	-,124	-,193	-,029	-,086	,439	-,549	,699	,747
	p	0,822	0,595	0,959	0,303	0,032	0,986	0,207	0,924	0,427	0,491	0,281	0,871	0,635	0,011	0,001	0,000	0,000

Tablo 4.11. Kontrol grubu korelasyonları.

(KT2)		Yaş	Ca	P	VitD3	PTH	Total Kolest	TG	LDL	HDL	İnsülin	Kalsiüri	Kilo	VKI	Sistolik TA	Kalp hızı	SBP	PPao
KİMK	r	,085	,046	-,698	,317	,263	-,167	-,091	,049	-,081	-,048	-,100	,060	-,082	,354	-,004	,258	,033
	p	0,764	0,870	0,004	0,250	0,344	0,552	0,747	0,863	0,774	0,865	0,722	0,831	0,772	0,196	0,990	0,353	0,907
çCD40L	r	,281	,199	,396	-,014	-,528	-,014	-,306	,164	,005	-,141	,643	,181	,100	-,293	-,270	-,171	,198
	p	0,310	0,478	0,144	0,960	0,043	0,960	0,268	0,559	0,987	0,616	0,010	0,519	0,724	0,290	0,330	0,542	0,479
NDH	r	-,046	,178	,191	-,070	,313	,280	,521	,220	-,604	,331	-,419	,449	,626	,535	,432	,622	,551
	p	0,871	0,527	0,494	0,804	0,256	0,313	0,047	0,431	0,017	0,228	0,120	0,093	0,013	0,040	0,107	0,013	0,033
Aİxbr	r	,038	,133	,330	,037	,152	-,298	-,125	,057	-,178	-,208	,372	,190	,335	-,051	-,440	,225	,164
	p	0,892	0,636	0,230	0,895	0,588	0,281	0,656	0,841	0,525	0,457	0,173	0,498	0,223	0,858	0,101	0,421	0,560

Tablo 4.12. HK grup tedavi öncesi sonrası fark korelasyonları.

(KT3)		Ca Fark	P Fark	VitD3 Fark	PTH Fark	Total Kolest Fark	TG Fark	LDL Fark	HDL Fark	Kalsiüri Fark	KİMK Fark	çCD40L Fark	VKİ Fark	Sistolik TA Fark	SBP Fark	NDH Fark
Ca Fark	r	1	-,263	-,226	,300	,009	-,334	,184	-,022	-,002	-,553	,106	,080	,416	,530	,183
	p		0,308	0,382	0,242	0,973	0,190	0,481	0,934	0,993	0,021	0,686	0,762	0,097	0,029	0,482
P Fark	r	-,263	1	-,093	,128	,146	,108	,083	,105	-,425	-,280	-,046	,012	-,125	-,080	-,306
	p	0,308		0,722	0,624	0,577	0,681	0,752	0,690	0,089	0,277	0,861	0,963	0,634	0,760	0,232
VitD3 Fark	r	-,226	-,093	1	,081	-,632	-,211	-,601	-,027	,213	,250	-,282	,063	-,029	-,093	,265
	p	0,382	0,722		0,757	0,006	0,416	0,011	0,918	0,411	0,333	0,273	0,811	0,913	0,723	0,303
PTH Fark	r	,300	,128	,081	1	-,281	-,322	-,152	-,036	-,015	,217	,192	-,016	,345	,284	,119
	p	0,242	0,624	0,757		0,274	0,208	0,561	0,889	0,953	0,404	0,460	0,951	0,175	0,269	0,650
KİMK Fark	r	-,553	-,280	,250	,217	-,241	,024	-,283	-,064	,286	1	-,119	,108	-,186	-,376	-,103
	p	0,021	0,277	0,333	0,404	0,351	0,927	0,272	0,807	0,266		0,649	0,679	0,474	0,137	0,694
çCD40L Fark	r	,106	-,046	-,282	,192	,253	,055	,300	,030	-,159	-,119	1	-,180	-,234	-,121	-,221
	p	0,686	0,861	0,273	0,460	0,327	0,835	0,242	0,910	0,541	0,649		0,488	0,367	0,645	0,394
VKİ Fark	r	,080	,012	,063	-,016	-,029	-,045	-,017	-,036	,008	,108	-,180	1	-,081	-,091	-,187
	p	0,762	0,963	0,811	0,951	0,912	0,865	0,949	0,890	0,975	0,679	0,488		0,757	0,729	0,472
Sistolik TA Fark	r	,416	-,125	-,029	,345	-,074	-,068	,097	-,428	,034	-,186	-,234	-,081	1	,935	,734
	p	0,097	0,634	0,913	0,175	0,779	0,794	0,712	0,087	0,896	0,474	0,367	0,757		0,000	0,001
SBP Fark	r	,530	-,080	-,093	,284	,003	,009	,178	-,480	-,073	-,376	-,121	-,091	,935	1	,736
	p	0,029	0,760	0,723	0,269	0,992	0,973	0,495	0,051	0,781	0,137	0,645	0,729	0,000		0,001
NDH Fark	r	,183	-,306	,265	,119	-,353	-,205	-,246	-,223	-,090	-,103	-,221	-,187	,734	,736	1
	p	0,482	0,232	0,303	0,650	0,165	0,431	0,341	0,389	0,732	0,694	0,394	0,472	0,001	0,001	
AİXbr Fark	r	,473	,017	-,122	,337	,018	-,013	,155	-,313	-,213	-,415	,134	-,184	,501	,741	,534
	p	0,055	0,948	0,640	0,186	0,947	0,960	0,552	0,221	0,413	0,098	0,607	0,479	0,040	0,001	0,027

Grupların ayrı ayrı yapılan başlangıç korelasyonları Tablo 4.13 ve Tablo 4.14’de gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Hiperkalsemik grup başlangıç korelasyonları.

CERRAHİ		Yaş	Total Kol	LDL	Ca	Sistolik TA	PTH
KİMK	r	0,512	0,571	0,642	-	-	-
	p	0,035	0,017	0,005	-	-	-
çCD40L	-	-	-	-	-	-	-
NDH	r	-	-0,491	-	0,579	0,504	0,547
	p	-	0,045	-	0,015	0,039	0,023
AİXbr		-	-	-	-	-	-

6. ay korelasyonlarında ise başlangıçta korelasyon saptadığımız parametreler arasında 6. ayın sonunda herhangi bir korelasyon saptayamadık.

Tablo 4.14. Normokalsemik grup başlangıç korelasyonları.

MEDİKAL		SistolikTA	SBP
KİMK		-	-
çCD40L		-	-
NDH	r	0,727	0,755
	p	0,001	0,001
AİXbr	r	-	-
	p	-	-

Normokalsemik grupta başlangıçta NDH ile sistolik TA ve NDH arasında pozitif korelasyon varken 6. ay sonunda bu korelasyon saptanmadı. Başlangıçta AİXbr ile ALT arasında olan korelasyon da 6. ayın sonunda saptanmadı.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz parametrelerden KİMK, NDH ve çCD40L’nin başlangıç ve 6 ay sonu arasındaki değişim bağımlı değişken ve kalsiyum, fosfor, 25OH vitamin D3, parathormon, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, total kolesterol ve LDL kolesterol’ün başlangıç ve 6 ay sonundaki farkları bağımsız değişken olarak alınıp regresyon analizleri yapıldı. Bunun sonucunda aşağıdaki bulgular saptandı:

1. HK grupta;

- a.** KİMK kalınlığındaki başlangıç ve 6. ay arasındaki değişimi etkileyen faktörler olarak Parathormon ($p=0,041$), kalsiyum ($p=0,003$) ve fosfor ($p=0,007$) düzeyleri arasındaki (başlangıç ve 6. ay) farkı saptadık (Tablo 4.15.).

Tablo 4.15. KİMK'daki fark ile yapılan regresyon analizi.

	β	p
PTH farkı	0,491	<i>0,041</i>
Ca farkı	-1,000	<i>0,003</i>
Fosfor farkı	-0,647	<i>0,007</i>

- b.** NDH'daki değişim üzerinde etkili olabilecek faktör saptamadık ($p>0,05$).
- c.** Benzer şekilde çCD40L değişimi üzerinde istatistiki anlamlılık taşıyan faktör saptamadık ($p>0,05$).
- 2.** NK grupta regresyon analizi ile saptadığımız istatistiki anlamlılık yoktu ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Sık görülen endokrin bozukluklardan biri olan PHPT'nin kardiyovasküler nedenlere bağlı morbidite ve mortalitede artışa yol açtığı bilinen bir durumdur (30, 119-121). PHPT'de görülen bu kardiyovasküler hastalıklardaki artışın nasıl olduğu ise tam olarak anlaşılamamış ve muhtemelen multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Damar endotelindeki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ile düz kas hücrelerindeki vasküler reaktivitenin bozulması ve hızlanmış aterosklerozun bu faktörlerden olabileceği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (122).

Subklinik kardiyovasküler hastalıkların değerlendirmesinde, karotis intima media kalınlığı ve arteriyel sertlik değerlendirmesi, klinik araştırmalar dışında günlük pratikte de kullanılmaya başlayan yöntemlerdendir. PHPT'si olan hiperkalsemik ve normokalsemik hastalarda yaptığımız bu çalışmanın amacı, cerrahi tedavinin bu göstergeler üzerindeki etkisini ve medikal tedavi ile izlenen normokalsemik hasta grubundaki 6 ay sonra yapılan değerlendirmede herhangi bir değişim olup olmadığını belirlemek idi. PHPT'li hiperkalsemik hastalarda cerrahi tedavi ile kardiyovasküler morbidite ve mortalitede azalma olduğunu gösteren çalışmalar olmasına karşın, normokalsemik PHPT'li hasta grubunda veriler sınırlıdır. Subklinik kardiyovasküler hastalık göstergelerinde değişim olup olmadığını belirlemek asemptomatik normokalsemik PHPT'li hasta grubunda tedavi seçeneklerini gözden geçirmeyi gerektirebilir.

PHPT'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladığımız çalışmamızda, kardiyovasküler sistemi etkileyebilecek durumlardan olan diabetes mellitus, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği, kronik alkol kullanımı, antihiperlipidemik ilaç kullanımı, inflamatuvar veya romatolojik hastalık ve malignite gibi durumlar ile sigara içimini dışlama kriteri olarak kullandık. Ayrıca cinsiyetin etkisini ortadan kaldırmak için de sadece kadın hastaları çalışmaya aldık. Çalışmaya aldığımız PHPT'li hastalar ile kontrol grubumuz arasında yaş ortalaması açısından fark vardı ve medikal grupta yaş ortalaması diğer gruplara göre daha yüksekti ($p=0,017$). Normokalsemik grubun yaş ortalamasının daha yüksek olması bu hastaların geç tanı alması nedeniyle olabilir. Çünkü bu hastaların kalsiyum düzeyleri normal olduğundan PTH düzeyleri ve dolayısıyla PHPT olup olmadıkları daha geç saptanabilir.

Katılımcıların geleneksel kardiyovasküler risk değerlendirmesini SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation Chart) sınıflaması ile değerlendirdik (118). Bu sınıflamaya göre hiperkalsemik ve normokalsemik grup hastaları benzer risk skoruna sahipti. Hiperkalsemik grupta %29,4 hasta düşük, %64,7 orta ve %5,9 oranında yüksek riske sahip hasta varken normokalsemik grupta, düşük riskli hasta oranı %18,8, orta riskli %75 ve yüksek riskli hasta oranı %6,3 idi. Hastalar arasındaki karşılaştırmada istatistiki olarak bir anlamlılık saptanmadı ($p=0,072$). Geleneksel risk faktörleri açısından hastaların benzer risk skoruna sahip olmaları çalışmamızda değerlendirdiğimiz subklinik risk faktörleri üzerinde etkili olabilecek hiperparatiroidinin dışındaki diğer faktörlerin benzer olduğu anlamına geliyordu ve biz böylece hiperparatiroidinin etkisini daha net bir şekilde değerlendirmiş olabildik.

Karotis intima media kalınlığı koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylar için iyi tanımlanmış bir belirteçtir (123, 124). KİMK ölçümü etkili, rölatif olarak ucuz, tekrarlanabilir, hastanın radyasyona ve kontrast maddeye maruz kalmaması gibi artıları olan bir yöntemdir. Literatürde PHPT'li hastalarda KİMK kullanılarak yapılan birçok çalışma mevcuttur. Ring ve arkadaşlarının yaptığı, bilinen herhangi bir risk faktörü olmayan hafif PHPT'li hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu başlangıçta ve paratiroidektomiden 1 yıl sonra karşılaştırdıkları çalışmada karotis arter intima media kalınlığında gruplar arasında farklılık saptanmamış ve paratiroidektomiden sonra da değişiklik görülmemiştir (125). Walker ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise karotis intima media kalınlığını PHPT'li hastalarda daha yüksek bulmuşlardır (126). Ancak bu İMT'lerdeki farklılık ne Ca, ne de PTH düzeyleri ile korele olarak bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise başlangıçta KİMK PHPT'li hasta grubunda daha yüksekti (Kontrol: 529 ± 91 Hasta: 597 ± 80 $p=0,020$). Hastaların 6. ay değerlendirmelerinde ise cerrahi grupta KİMK kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (601 ± 91 vs 541 ± 65 $p=0,006$) olurken medikal tedavi ile izlenen hastalarda KİMK de değişiklik olmadı ($p=0,686$). Cerrahi grubundaki bu azalma sadece Ca düzeylerindeki azalma ile korele olarak bulundu ($p=,021$ $r=0,55$). Luigi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da bizim sonuçlarımıza benzer sonuçlar vardır (127). Araştırmacılar asemptomatik PHPT'li hastalarda paratiroidektomi öncesi ve sonrası subklinik kardiyovasküler organ hasarını değerlendirdikleri çalışmalarında PHPT'li hastalarda normal kişilere göre KİMK'nı daha yüksek bulmuşlar ve bu yüksekliğin kalsiüri ile pozitif korelasyon gösterdiğini

saptamışlardır. Ayrıca paratiroidektomi sonrası KİMK'da azalma saptamışlar, ancak bu azalma istatistiki anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

Damar sertliği, aterosklerozun bir göstergesi ve ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Damar sertliğini ölçmenin non invaziv yöntemlerinden biri olan NDH ve augmentasyon indeksi, ateroskleroza bağlı yapısal değişiklikler ile yakından ilişkilidir (128). Arteriyel sertliğin prematür koroner arter hastalığının güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olması (129) yanında, sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalarda da koroner arter hastalığı ve stroke için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir (130). Arteriyel sertliği etkileyen birçok faktör (yaş, sigara içimi, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi) (131) vardır. Bunların yanında PHPT'nin arteriyel sertlik üzerinde etkili bağımsız bir belirleyici olduğu da gösterilmiştir (111). Ayrıca bu çalışmada araştırmacılar PHPT varlığının arteriyel sertlik üzerine diabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara içimi ve diastolik hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörlerinden daha fazla etkisi olduğuna işaret etmişlerdir. Son yıllarda yapılan yaş, cinsiyet ve kan basıncı benzer PHPT ve sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada da hasta grubunda NDH'yi daha yüksek bulmuşlardır (110). Ayrıca paratiroidektomiden 4 hafta sonra arteriyel sertlik parametrelerinde anlamlı iyileşme olduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda benzer sonuçlar aldık. Başlangıçta PHPT grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre NDH değeri daha yüksekti ($7,7 \pm 0,8$ vs $9,5 \pm 1,8$ $p=0,000$). Cerrahi sonrası ise arteriyel sertlikte anlamlı olan bir azalma saptadık ($9,6 \pm 1,8$ vs $8,4 \pm 1,5$ $p=0,000$). Bu verilere ek olarak medikal tedavi ile izlediğimiz grupta 6. ayda NDH'da başlangıca göre herhangi bir değişiklik olmadı ($9,4 \pm 1,9$ vs $10,0 \pm 1,9$ $p=0,196$). Bu sonuçlar bize PHPT hastalarında cerrahi tedavi ile arteriyel sertliğin azaldığını göstermektedir. Burada sorulması gereken soru PHPT nasıl arteriyel sertliğe yol açtığı ve cerrahi tedavi sonrasında ortaya çıkan bu azalmaya etkisi olan faktör ya da faktörlerin neler olduğudur. Ne yazık ki bu sorunun cevabı henüz verilebilmiş değildir ve PHPT'deki arteriyel sertlik artışının altındaki mekanizmalar hala hipotetiktir. PHPT'deki iki biyokimyasal ayırıcı özellik (Ca ve PTH yüksekliği) damar fonksiyonunu ve ateroskleroz gelişimini etkileyen potansiyel faktörlerdendir. İn vitro ve in vivo yapılan birçok çalışmada; kronik hiperkalseminin koroner arterlerde intima media tabakaları arasında Ca birikmesini stimüle ettiği (132), diyaliz hastalarındaki serum iyonize kalsiyumundaki akut değişikliklerin aortik NDH'da saptanabilir değişikliklere yol açtığı (133), PTH'nun vasküler düz kas hücrelerinde kollagen üretimi ve yeniden şekillenmesini artırdığı (134)

ve pro-aterosklerotik ve proinflamatuvar markırların endotelyal ekspresyonunu stimüle edebileceği gösterilmiştir (135). Biz de çalışmamızda NDH ile PTH düzeyi arasında korelasyon saptadık ($r=0,363$, $p=0,038$).

Çalışmamızda ayrıca arteriyel sertlik üzerine sistolik kan basıncı ($r=0,597$ $p=0,000$) ve SBP ($r=0,688$ $p=0,000$)'nin de etkisi olduğunu gördük. Bilindiği gibi arteriyel kan basıncı kardiyovasküler hastalıklar için majör risk faktörüdür ve kan basıncının azalması başta stroke olmak üzere kardiyovasküler olaylarda azalmaya yol açar. Mevcut kanıtlar sistolik kan basıncındaki azalmanın diastolik kan basıncındaki azalmadan daha önemli olduğuna işaret etmektedir (136, 137). Popülasyon temelli yapılan bir çalışmada santral kan basıncının ateroskleroz ve karotis arter hipertrofisi üzerinde brakial kan basıncına göre daha güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (138). Daha da önemlisi bu çalışmada santral aortik nabız basıncının brakial basınca göre kardiyovasküler sonuçlar üzerinde daha güçlü bir prediktör olduğu ortaya çıkmıştır. Bizim çalışmamızda da arteriyel sertlik üzerine sistolik kan basıncı ($r=0,597$ $p=0,000$) ve SBP ($r=0,688$ $p=0,000$)'nin de etkisi varken diastolik kan basıncının etkisi olmadığını ($r=0,496$ $p=0,060$) saptadık.

Bu çalışmayı planlarken yaptığımız hipotezlerden birisi de aterosklerozda rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerden birisi olan çözünebilir CD40 ligand düzeyinde PHPT varlığı ve cerrahi tedavinin değişim yapıp yapmayacağı şeklinde idi. sCD40 ligand klasik inflamatuvar markırların yanında TNF- α ailesinin üyesi bir transmembran proteinidir. Çözünebilir CD40 L'in aterosklerozu da içeren kronik inflamatuvar hastalıkların patofizyolojisinde etkili olduğu (76,86,139) ve çCD40L düzeyinin kardiyovasküler risk için güçlü bir prediktör olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (140). Ancak bizim çalışmamızda sCD40 düzeyi ile baktığımız diğer parametreler arasında herhangi bir ilişki saptayamadık.

Son yıllarda tartışmalı ve henüz açıklanamamış bir durum da PHPT ve glikoz intoleransı arasındaki ilişkidir. Semptomatik PHPT'de obezite, hipertansiyon, dislipidemi, glikoz intoleransı, insülin direnci ve artmış Tip 2 diabetes mellitus insidansı ile ilişkili olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir (141-144). Ancak paratiroidektominin semptomatik PHPT'de glikoz anormalliklerini iyileştirdiği konusu tam olarak net değildir. Bu konuda yapılan çalışmalarda daha da kötüleştirdiği (145), iyileştirdiği (146) veya değiştirmediyi (147) ile ilgili sonuçlara ulaşılmıştır. Veriler PHPT asemptomatik ise glikoz anormalliklerinin subtle (gizli) olabileceğine işaret etmektedir (148). PHPT'de

metabolik parametrelerin değerlendirildiği randomize kontrollü bir çalışmada 116 hafif PHPT hastası paratiroidektomi ve gözlem ile 2 yıl boyunca takip edilmiş ve takip sonunda gruplar arasında VKİ, glikoz ve insülin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (42). Biz de çalışmamızda metabolik parametreler yönünden hastalarımızı başlangıçta ve 6 ay sonra değerlendirdik. Hem cerrahi tedavi yapılan PHPT’li hasta grubunda hem de normokalsemik hiperparatiroidi grubunda glikoz, lipid profili, insülin, HOMA indeksi, ve VKİ açısından anlamlı bir değişiklik saptamadık. Bu bulgularımız literatür ile uyumlu idi.

Arteriyel sertlik (NDH ve AİX) üzerine etkili faktörlerden birisi de yaştır. Çoğu çalışmada yaş ile arteriyel sertlik arasında lineer bir ilişki olduğu gösterilmişse de santral AİX ve aortik NDH’nın her zaman yaşla lineer bir korelasyon göstermediği Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) alışmasında ortaya çıkmıştır (149). Sağlıklı bireylerle yapılan bu kohort çalışmasında santral AİX ve NDH ile yaş arasındaki ilişkinin farklı paternler gösterdiği; 50 yaş altı bireylerde AİX’deki değişikliğin daha belirgin, 50 yaş üzerinde ise NDH’deki değişikliğin daha belirgin olduğunu saptamışlardır. Bu alışma sonucunda 50 yaş altında santral AİX’in daha sensitif iken, 50 yaş üzerinde aortik NDH’nın daha sensitif olabileceğine işaret etmişlerdir. Bizim alışmamızda da PHPT hastaları ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda yaşlar arasında istatistiksel anlamlılık yok iken ($p=0,632$) hiperkalsemik ve normokalsemik grupları ayrı ayrı değerlendirdiğimizde normokalsemik grup ile kontrol grubu arasında istatistiki anlamlılık mevcuttu ($p=0,014$). Sonuçlarımız NDH açısından yorumlandığında tüm HPT’li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olması yaş faktörünün etkisi olmadığını düşündürmektedir (yaşlar arasında fark olmadığından dolayı). Ayrıca korelasyon testlerimizde de yaş ile NDH arasında korelasyon saptamadık ($p=0,425$ $r=0,144$).

Hiperkalsemik ve normokalsemik primer hiperparatiroidili hastalardaki subklinik kardiyovasküler risk faktörlerini (KİMK, NDH ve CD40L düzeyi) araştırdığımız bu çalışmanın sonucunda KİMK ve NDH’nı PHPT’li hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptadık. Hiperkalsemik hasta grubumuzdaki KİMK ve NDH’nın paratiroidektomi sonrası iyileşme görölürken normokalsemik grupta anlamlı değişiklik olmaması PHPT’nin bu faktörler üzerinde etkili olduğunu ve paratiroidektominin faydası olabileceğini göstermiştir. Bu bulguların daha fazla sayıda hasta ve daha uzun süreli takip ile desteklenmeye ihtiyaı vardır.

6. SONUÇLAR

Hiperkalsemik ve normokalsemik primer hiperparatiroidili hastalarda subklinik kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirdiğimiz bu çalışmaya 33'ü PHPT hastası (17 hiperkalsemik, 16 normokalsemik), 15'i sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 48 katılımcı alındı.

- 1- Hiperkalsemik grubun yaş ortalaması 51 ± 8 , normokalsemik grubun yaş ortalaması 58 ± 7 , ve kontrol grubunun yaş ortalaması 52 ± 4 olarak bulundu. 3 grup arasında istatistiki olarak farklılık vardı ($p=0,017$) ve bu farklılık medikal grup ile kontrol grubu arasındaki farklılıktan kaynaklanıyordu ($p=0,014$).
- 2- Gruplar arasında boy, kilo ve VKİ açısından farklılık yoktu ($p>0,05$).
- 3- Gruplar arasında sistolik kan basınçları arasında fark yokken diastolik kan basınçları değerlendirildiğinde hiperkalsemik grupta 82 ± 9 mmHg, normokalsemik grupta 81 ± 8 mmHg ve kontrol grubunda 72 ± 12 mmHg olarak saptandı. Bu fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0,022$) ve bu fark kontrol grubunun diastolik kan basınçlarının hem hiperkalsemik, hem de normokalsemik gruptan istatistiki olarak farklı olmasından kaynaklanıyordu (HK vs kontrol $p=0,009$, normokalsemik vs kontrol $p=0,030$).
- 4- Hiperkalsemik ve normokalsemik grupları hiperlipidemi, hipertansiyon ve nefrolithiazis varlığı açısından benzerdi ($p>0,05$).
- 5- Grupların DEXA ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmadı ($p=0,054$).
- 6- Grupların laboratuvar verileri karşılaştırıldığında Glikoz, Kreatinin, ALT, albümin, 25-OH vitamin D3, total kolesterol, trigliserit, LDL Kolesterol, HDL Kolesterol ve İnsülin açısından farklılık yoktu ($p>0,05$).
- 7- Grupların kalsiyum, fosfor, parathormon ve kalsiüri açısından karşılaştırmalarında istatistiki farklılık mevcuttu ve bu farkın kaynağı hiperkalsemik grupta Ca ($p<0,001$) , PTH ($p=0,006$) ve kalsiüri ($p=0,001$) düzeyleri normokalsemik ve kontrol grubundan daha yüksek iken fosfor değerleri ($p<0,001$) diğer 2 gruptan daha düşük idi.
- 8- HOMA indeksi karşılaştırmalarında fark yoktu ($p>0,05$).
- 9- γ CD40L karşılaştırmaları arasında fark yoktu ($p>0,05$).

- 10- Üç grup arasındaki karotis intima media kalınlığı karşılaştırmalarında anlamlı farklılık vardı ($p=0,043$) ve bu farklılığın kaynağı hiperparatiroidi hastalarının KİMK'ları kontrol grubundan daha fazla idi (hiperkalsemik vs kontrol $p=0,020$, normokalsemik vs kontrol $p=0,042$).
- 11- Üç grup arasındaki nabız dalga hızı karşılaştırmalarında anlamlı farklılık vardı ($p=0,005$) ve bu farklılığın kaynağı kontrol grubunun hem HK gruptan ($p=0,002$), hem de normokalsemik gruptan ($p=0,007$) farklı olmasından kaynaklanıyordu.
- 12- Üç grup arasında augmentasyon indeksi (hem AİXbr, hem de AİXao) açısından farklılık yoktu.
- 13- Santral kan basıncı açısından gruplar birbirinden farklı idi ($p=0,048$) ve bu farklılığın kaynağı kontrol grubu ile normokalsemik grup arasındaki farktan kaynaklanıyordu ($p=0,019$).
- 14- Risk değerlendirmesi açısından gruplar arası farklılık yoktu ($p=0,072$).
- 15- HK grubun başlangıç ve paratiroidektomiden 6 ay sonraki elde edilen verileri karşılaştırıldığında Glikoz, İnsülin, HOMA, Ca, çCD40L, sistolik TA, diastolik TA, SBP, AİXbr ve AİXao değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0,05$).
- 16- P, VitD3, PTH ve kalsiüri düzeylerinde başlangıç ile paratiroidektomiden 6 ay sonra anlamlı değişiklik saptandı (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,026$, $p=0,012$, $p=0,000$).
- 17- NDH ve KİMK ölçümlerinde hiperkalsemik grubun 6. ayında anlamlı azalma vardı ($p<0,001$ ve $p=0,006$).
- 18- Başlangıçta PHPT'li grupta;
- KİMK ile Total kolesterol ($p=0,031$ $r=0,376$) ve LDL düzeyi ($p=0,015$ $r=0,421$) arasında pozitif korelasyon,
 - NDH ile PTH düzeyi ($p=0,038$ $r=0,363$), sistolik arter basıncı ($p=0,000$ $r=0,597$), Santral kan basıncı ($p=0,000$ $r=0,688$) ve aort nabız bancı ($p=0,000$ $r=0,658$) arasında pozitif korelasyon,
 - Augmentasyon indeksi ile PTH ($p=0,032$ $r=0,375$), sistolik arter basıncı ($p=0,011$ $r=0,439$), santral kan basıncı ($p=0,000$ $r=0,699$) ve aort nabız

basıncı ($p=0,000$ $r=0,747$) arasında pozitif korelasyon, kalp hızı ile negatif korelasyon ($p=0,001$ $r=-0,549$) vardı.

d. çCD40L düzeyi ile herhangi bir korelasyon saptanmadı.

19- Başlangıçta kontrol grubunda;

a. KİMK ile fosfor arasında negatif korelasyon ($p=0,004$ $r=-0,698$),

b. NDH ile trigliserit ($p=0,047$ $r=0,521$), vücut kitle indeksi ($p=0,013$ $r=0,626$), sistolik kan basıncı ($p=0,040$ $r=0,535$), santral kan basıncı ($p=0,013$ $r=0,622$) ve aort nabız bantı ($p=0,033$ $r=0,551$) arasında pozitif, HDL kolesterol düzeyi ile negatif ($p=0,017$ $r=-0,604$) korelasyon,

c. çCD40L düzeyi ile PTH arasında negatif ($p=0,043$ $r=-0,528$), kalsiüri düzeyi ile pozitif ($p=0,010$ $r=0,643$) korelasyon saptandı.

d. Augmentasyon indeksi herhangi bir parametre arasında korelasyon saptanmadı.

20- Hiperkalsemik PHPT grubunda paratiroidektomi öncesi ve 6 ay sonrası arasındaki farkların korelasyonunda;

a. KİMK'deki değişim ile Ca düzeyindeki değişim arasında negatif ($p=0,021$ $r=-0,553$)

b. NDH'deki değişim ile sistolik kan basıncı farkı ($p=0,001$ $r=-0,734$) ve santral kan basıncı farkı arasında pozitif ($p=0,001$ $r=-0,736$) korelasyon

c. Augmentasyon indekslerindeki değişim ile sistolik kan basıncı farkı ($p=0,040$ $r=-0,501$), santral kan basıncı farkı ($p=0,001$ $r=-0,741$) ve NDH farkı ($p=0,027$ $r=-0,534$) arasında pozitif yönde korelasyon mevcuttu.

d. çCD40L düzeyleri arasındaki fark ile herhangi bir korelasyon saptanmadı.

21- Regresyon analizinde HK grupta KİMK'nın başlangıç ve 6 ay sonraki değerlendirmeler arası yapılan regresyon analizinde Ca, P ve PTH farkları arasında istatistiksel anlamlılık saptandı [PTH ($p=0,041$), kalsiyum ($p=0,003$) ve fosfor ($p=0,007$)].

7. ÖZET

PRİMER HİPERPARATİROİDİLİ HASTALARDA CERRAHİ ÖNCESİ VE SONRASI BİYOKİMYASAL KARDİOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ, KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI VE ARTERİYEL SERTLİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Primer hiperparatiroidi (PHPT) kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili bir durumdur. Bu semptomatik veya asemptomatik vakalar için geçerlidir. Kardiyovasküler risk faktörleri ve olaylar ile primer hiperparatiroidi arasındaki bu ilişkiye rağmen, paratiroidektomi yapılması gibi tedavi kararlarında kardiyovasküler risk değerlendirmesi bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı cerrahi kararı verilen hiperkalsemik ve izlenen normokalsemik PHPT hastalarında metabolik kardiyovasküler risk faktörleri, karotis intima media kalınlığı (KİMK), arteriyel sertliği ölçen nabız dalga hızı (NDH) gibi göstergeler ve ayrıca aterosklerozla yakın ilişkili olan çözünebilir CD40 ligand (çCD40L) düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklı olup olmadığını ve cerrahi grupta 6 ay sonra değişip değişmediğini, izlenen grupta zamanla değişip değişmediğini saptamaktır.

Çalışmaya 17 hiperkalsemik (HK) PHPT, 16 normokalsemik (NK) PHPT ve 15 sağlıklı kontrol olmak üzere 48 katılımcı alındı. Hasta grubu başlangıçta ve 6. ayda olmak üzere 2 kez değerlendirildi. Çalışmada KİMK, arteriyel sertlik (NDH) ve çCD40L düzeyleri karşılaştırıldı.

Çalışmanın başlangıcında tüm PHPT'li hasta grubunda KİMK kalınlığı daha yüksek (Hasta grubu: $597 \pm 80 \mu\text{m}$, Kontrol grubu: $529 \pm 91 \mu\text{m}$ $p=0,020$) olarak bulundu. Benzer şekilde başlangıçta NDH tüm PHPT grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksekti ($9,5 \pm 1,8 \text{ m/sn}$ vs $7,7 \pm 0,8 \text{ m/sn}$ $p=0,000$). Cerrahi tedavi yapılan HK grupta 6. ayın sonunda KİMK'da anlamlı azalma olurken ($601 \pm 91 \mu\text{m}$ vs $541 \pm 65 \mu\text{m}$ $p=0,006$) NK grupta 6. ayın sonunda değişiklik olmadı ($p=0,686$). Yine HK grupta cerrahi tedavi sonrası arteriyel sertlikte anlamlı azalma ($9,6 \pm 1,8$ vs $8,4 \pm 1,5 \text{ m/sn}$ $p=0,000$) olurken, NK grupta 6. ayda NDH'da anlamlı bir değişiklik olmadı ($9,4 \pm 1,9 \text{ m/sn}$ vs $10,0 \pm 1,9 \text{ m/sn}$ $p=0,196$). çCD40L düzeylerinde ise hem hasta-kontrol grubu arasında, hem de başlangıç-6. ay sonu değerlendirmelerinde farklılık saptanmadı.

Bu çalışmanın sonucunda subklinik kardiyovasküler sistem risk faktörlerinden olan KİMK ve NDH'nın PHPT'li hastalarda (hem hiperkalsemik hem de normokalsemik) yüksek olduğunu ve hiperkalsemik hastalarda cerrahi tedavi ile bu parametrelerde iyileşme olduğunu saptandı. Bu sonuç primer hiperparatiroidili hastaların tedavi kararları verilirken kardiyovasküler değerlendirmenin önemini ve belki de cerrahi gibi etkili tedavi kararlarının daha erken safhada verilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Primer hiperparatiroidi, karotis intima media kalınlığı, arteriyel sertlik, çözünebilir CD40 ligand.

8. ABSTRACT

EVALUATION OF BIOCHEMICAL CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS AND ARTERIAL STIFFNESS BEFORE AND AFTER SURGERY IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Primary hyperparathyroidism is a condition related with cardiovascular mortality and morbidity. This is valid for symptomatic and asymptomatic cases. Instead of this relation with cardiovascular risk factors, no preoperative cardiovascular risk evaluation is present at treatment decisions like parathyroidectomy. Aim of this study is to investigate whether there is a difference between healthy controls, hypercalcemic patients with surgical decision and normocalcemic primary hyperparathyroidism patients with medical follow up for parameters like metabolic cardiovascular risk factors, carotis intima media thickness, pulse wave velocity that evaluates arterial stiffness and soluble CD40 ligand which is in a close counterpart with atherosclerosis and if there is a difference at patients with surgical decision 6 months after surgery or if there is a difference in patients with medical follow up in time.

Seventeen hypercalcemic, 16 normocalcemic primary hyperparathyroidism patients and 15 healthy controls, total 48 cases was included to the study. Patient group was evaluated at the beginning and 6th month. Carotis intima media thickness, parameters of arterial stiffness and plasma level of soluble CD40 ligand was compared.

At the beginning of the study carotis intima media thickness was found higher at primary hyperparathyroidism patient group (patient group: 597 ± 80 μm control group: 529 ± 91 μm $p=0,020$). Likewise at the beginning pulse wave velocity was higher at hyperparathyroidism patient group than healthy control group ($9,5 \pm 1,8$ m/s vs $7,7 \pm 0,8$ m/s $p=0,000$). Although there is a significant decrease at hypercalcemic patients for carotis intima media thickness after 6th month of the surgery (601 ± 91 μm vs 541 ± 65 μm $p=0,006$), no difference occurred at normocalcemic patients at the end of the 6th month ($p=0,686$). Again there is a significant decrease at hypercalcemic patients for pulse wave velocity after 6th month of the surgery ($9,6 \pm 1,8$ m/s vs $8,4 \pm 1,5$ m/s $p=0,000$), no difference occurred at normocalcemic patients at the end of the 6th month for pulse wave velocity ($9,4 \pm 1,9$ m/s vs $10,0 \pm 1,9$ m/s $p=0,196$). No difference was determined between

neither patient and control groups nor assessments at the beginning and 6th month for CD40 ligand levels.

As a result of the study; it is evaluated that subclinical cardiovascular risk factors like carotis intima media thickness and pulse wave velocity is increased at primary hyperparathyroidism patients (both hypercalcemic and normocalcemic) and there is an improvement at this parameters with surgical treatment at patients with hypercalcemia. This result shows the importance of cardiovascular risk evaluation while making decision for treatment of primary hyperthyroidism patients and the need for earlier judgment makings for effective treatment options like surgery.

Key words: Primary hyperparathyroidism, carotis intima media thickness, arterial stiffness, soluble CD40 ligand.

9. KAYNAKLAR

1. Khan AA, Bilezikian JP, Potts JT Jr. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2): 333-4.
2. Khan A, Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. *CMAJ* 2000; 163(2): 184-7.
3. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2): 351-65.
4. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(10): 925-31.
5. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420(6917): 868-74.
6. Tordjman KM, Yaron M, Izkhakov E, Osher E, Shenkerman G, Marcus-Perlman Y, et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2010; 162(5): 925-33.
7. Kronenberg H, Williams RH. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier 2008; xix: 1911.
8. Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Principles of bone biology. San Diego: Academic Press 1996; xx: 1398.
9. Silver J, Moallem E, Epstein E, Kilav R, Naveh-Many T. New aspects in the control of parathyroid hormone secretion. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3(4): 379-85.
10. Fray JCS, Goodman HM, American Physiological Society (1887-). The endocrine system. Vol. III, Endocrine regulation of water and electrolyte balance. New York; Oxford: Oxford University Press 2000; 736.
11. Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, Kobori M, Yanagisawa J, Kato S. 25-Hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science* 1997; 277(5333): 1827-30.
12. Weber CJ, Sewell CW, McGarity WC. Persistent and recurrent sporadic primary hyperparathyroidism: histopathology, complications, and results of reoperation. *Surgery* 1994; 116(6): 991-8.
13. Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA. The parathyroids: basic and clinical concepts. San Diego Calif; London: Academic Press 2001; xix: 881, [16] p. of plates p.
14. Rosen IB, Young JE, Archibald SD, Walfish PG, Vale J. Parathyroid cancer: clinical variations and relationship to autotransplantation. *Can J Surg* 1994; 37(6): 465-9.
15. Shane E, Bilezikian JP. Parathyroid carcinoma: a review of 62 patients. *Endocr Rev* 1982; 3(2): 218-26.
16. Welbourn RB. The history of endocrine surgery. New York: Praeger 1990; xvi: 385.
17. Heath H 3rd, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980; 302(4): 189-93.
18. Mundy GR, Cove DH, Fiskin R. Primary hyperparathyroidism: changes in the pattern of clinical presentation. *Lancet* 1980; 1(8182): 1317-20.
19. Scholz DA, Purnell DC. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. 10-year prospective study. *Mayo Clin Proc* 1981; 56(8): 473-8.

20. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Dynamics of bone and cartilage metabolism. 2nd ed. San Diego: Academic Press 2006; xix: 919, 6 p. of plates p.
21. Silverberg SJ, Bilezikian JP. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2(9): 494-503.
22. Favus MJ, Christakos S, American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996; xxiii: 477.
23. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1989; 4(3): 283-91.
24. Silverberg SJ, Locker FG, Bilezikian JP. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(11): 4007-12.
25. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Lindsay R, Bilezikian JP, et al. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(4): 930-8.
26. Solomon BL, Schaaf M, Smallridge RC. Psychologic symptoms before and after parathyroid surgery. *Am J Med* 1994; 96(2): 101-6.
27. Talpos GB, Bone HG 3rd, Kleerekoper M, Phillips ER, Alam M, Honasoge M, et al. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey. *Surgery* 2000; 128(6): 1013-20; discussion 20-1.
28. Brown GG, Preisman RC, Kleerekoper M. Neurobehavioral symptoms in mild primary hyperparathyroidism: related to hypercalcemia but not improved by parathyroidectomy. *Henry Ford Hosp Med J* 1987; 35(4): 211-5.
29. Hedback G, Tisell LE, Bengtsson BA, Hedman I, Oden A. Premature death in patients operated on for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1990; 14(6): 829-35; discussion 36.
30. Hedback G, Oden A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism-an update. *Eur J Clin Invest* 1998; 28(4): 271-6.
31. Lafferty FW. Primary hyperparathyroidism. Changing clinical spectrum, prevalence of hypertension, and discriminant analysis of laboratory tests. *Arch Intern Med* 1981; 141(13): 1761-6.
32. Kovacs L, Goth MI, Szabolcs I, Dohan O, Ferencz A, Szilagyi G. The effect of surgical treatment on secondary hyperaldosteronism and relative hyperinsulinemia in primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 1998; 138(5): 543-7.
33. Rayner HC, Hasking DJ. Hyperparathyroidism associated with severe hypercalcaemia and myocardial calcification despite minimal bone disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293(6557): 1277-8.
34. Stefenelli T, Wikman-Coffelt J, Wu ST, Parmley WW. Calcium-dependent fluorescence transients during ventricular fibrillation. *Am Heart J* 1990; 120(3): 590-7.
35. Nuzzo V, Tauchmanova L, Fonderico F, Trotta R, Fittipaldi MR, Fontana D, et al. Increased intima-media thickness of the artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2002; 147(4): 453-9.
36. Bukoski RD, Ishibashi K, Bian K. Vascular actions of the calcium-regulating hormones. *Semin Nephrol* 1995; 15(6): 536-49.

37. Isaies CM, Sumpio B, Bollag RJ, Zhong Q, Ding KH, Du W, et al. Functional parathyroid hormone receptors are present in an umbilical vein endothelial cell line. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279(3): E654-62.
38. Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K, Kisters K, Rahn KH, Barenbrock M. Studies on flow-mediated vasodilation and intima-media thickness of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Hypertens* 2000; 13(7): 759-64.
39. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2004; 350(17): 1746-51.
40. Stefanelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(1): 106-12.
41. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, Emmolo I, Ugliengo G, Cesario F, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50(3): 321-8.
42. Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, Nordenstrom J, Baranowski M, Franco C, et al. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(7): 2255-61.
43. Barletta G, De Feo ML, Del Bene R, Lazzeri C, Vecchiarino S, La Villa G, et al. Cardiovascular effects of parathyroid hormone: a study in healthy subjects and normotensive patients with mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(5): 1815-21.
44. Persson A, Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, Franco C, Isaksen GA, et al. Effect of surgery on cardiac structure and function in mild primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74(2): 174-80.
45. Farahnak P, Ring M, Caidahl K, Farnebo LO, Eriksson MJ, Nilsson IL. Cardiac function in mild primary hyperparathyroidism and the outcome after parathyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 2010; 163(3): 461-7.
46. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2): 335-9.
47. Wu B, Haigh PI, Hwang R, Ituarte PH, Liu IL, Hahn TJ, et al. Underutilization of parathyroidectomy in elderly patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9): 4324-30.
48. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2): 373-81.
49. Pyram R, Mahajan G, Gliwa A. Primary hyperparathyroidism: Skeletal and non-skeletal effects, diagnosis and management. *Maturitas* 2011; 70(3): 246-55.
50. Wills MR, Pak CY, Hammond WG, Bartter FC. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1969; 47(3): 384-91.
51. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327(23): 1637-42.
52. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int* 2002; 13(3): 257-64.

53. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337(10): 670-6.
54. Harvey A, Hu M, Gupta M, Butler R, Mitchell J, Berber E, et al. A new, vitamin D-based, multidimensional nomogram for the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2012; 18(2): 124-31.
55. Cohn JN, Quyyumi AA, Hollenberg NK, Jamerson KA. Surrogate markers for cardiovascular disease: functional markers. *Circulation* 2004; 109(25 Suppl 1): IV31-46.
56. Kuvin JT, Karas RH. Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? *Circulation* 2003; 107(25): 3243-7.
57. Ter Avest E, Stalenhoef AF, de Graaf J. What is the role of non-invasive measurements of atherosclerosis in individual cardiovascular risk prediction? *Clin Sci (Lond)* 2007; 112(10): 507-16.
58. London GM, Guerin AP. Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function. *Am Heart J* 1999; 138(3 Pt 2): 220-4.
59. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(5): 932-43.
60. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27(21): 2588-605.
61. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37(5): 1236-41.
62. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005; 111(25): 3384-90.
63. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113(5): 664-70.
64. Mahmud A. Reducing arterial stiffness and wave reflection – Quest for the Holy Grail? *Artery Research* 2007; 1(1): 13-9.
65. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103(7): 987-92.
66. O'Rourke MF, Nichols WW, Safar ME. Pulse waveform analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and scepticism. *J Hypertens* 2004; 22(8): 1633-4; author reply 4.
67. Papaioannou TG, Protogerou AD, Stamatelopoulos KS, Vavuranakis M, Stefanadis C. Non-invasive methods and techniques for central blood pressure estimation: procedures, validation, reproducibility and limitations. *Curr Pharm Des* 2009; 15(3): 245-53.
68. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28(19): 2375-414.

69. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115(4): 459-67.
70. Espeland MA, O'Leary D H, Terry JG, Morgan T, Evans G, Mudra H. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005; 6(1): 3.
71. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74(6): 1399-406.
72. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* 1993; 13(4): 482-6.
73. Gamble G, Beaumont B, Smith H, Zorn J, Sanders G, Merrilees M, et al. B-mode ultrasound images of the carotid artery wall: correlation of ultrasound with histological measurements. *Atherosclerosis* 1993; 102(2): 163-73.
74. Touboul PJ, Hernandez-Hernandez R, Kucukoglu S, Woo KS, Vicaut E, Labreuche J, et al. Carotid artery intima media thickness, plaque and Framingham cardiovascular score in Asia, Africa/Middle East and Latin America: the PARC-AALA study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007; 23(5): 557-67.
75. Lutgens E, Daemen MJ. CD40-CD40L interactions in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2002; 12(1): 27-32.
76. Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res* 2001; 89(12): 1092-103.
77. van Kooten C, Banchereau J. CD40-CD40 ligand. *J Leukoc Biol* 2000; 67(1): 2-17.
78. Andre P, Prasad KS, Denis CV, He M, Papalia JM, Hynes RO, et al. CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta3 integrin--dependent mechanism. *Nat Med* 2002; 8(3): 247-52.
79. Leveille C, Bouillon M, Guo W, Bolduc J, Sharif-Askari E, El-Fakhry Y, et al. CD40 ligand binds to alpha5beta1 integrin and triggers cell signaling. *J Biol Chem* 2007; 282(8): 5143-51.
80. Zirlik A, Maier C, Gerdes N, MacFarlane L, Soosairajah J, Bavendiek U, et al. CD40 ligand mediates inflammation independently of CD40 by interaction with Mac-1. *Circulation* 2007; 115(12): 1571-80.
81. Hassan GS, Merhi Y, Mourad W. CD40 ligand: a neo-inflammatory molecule in vascular diseases. *Immunobiology* 2012; 217(5): 521-32.
82. Hakkinen T, Karkola K, Yla-Herttuala S. Macrophages, smooth muscle cells, endothelial cells, and T-cells express CD40 and CD40L in fatty streaks and more advanced human atherosclerotic lesions. Colocalization with epitopes of oxidized low-density lipoprotein, scavenger receptor, and CD16 (Fc gammaRIII). *Virchows Arch* 2000; 437(4): 396-405.
83. Bruemmer D, Riggers U, Holzmeister J, Grill M, Lippek F, Settmacher U, et al. Expression of CD40 in vascular smooth muscle cells and macrophages is associated with early development of human atherosclerotic lesions. *Am J Cardiol* 2001; 87(1): 21-7.
84. Graf D, Muller S, Korthauer U, van Kooten C, Weise C, Kroczeck RA. A soluble form of TRAP (CD40 ligand) is rapidly released after T cell activation. *Eur J Immunol* 1995; 25(6): 1749-54.
85. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, Anagnostopoulos I, Forster R, Muller-Berghaus G, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998; 391(6667): 591-4.

86. Andre P, Nannizzi-Alaimo L, Prasad SK, Phillips DR. Platelet-derived CD40L: the switch-hitting player of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106(8): 896-9.
87. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation* 2003; 108(16): 1917-23.
88. Yan JC, Ma GS, Wu ZG, Kong XT, Zong RQ, Zhan LZ. Increased levels of CD40-CD40 ligand system in patients with essential hypertension. *Clin Chim Acta* 2005; 355(1-2): 191-6.
89. Lim HS, Blann AD, Chong AY, Freestone B, Lip GY. Plasma vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1, and angiopoietin-2 in diabetes: implications for cardiovascular risk and effects of multifactorial intervention. *Diabetes Care* 2004; 27(12): 2918-24.
90. Natal C, Restituto P, Inigo C, Colina I, Diez J, Varo N. The proinflammatory mediator CD40 ligand is increased in the metabolic syndrome and modulated by adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6): 2319-27.
91. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003; 348(12): 1104-11.
92. Garlachs CD, Kozina S, Fateh-Moghadam S, Handschu R, Tomandl B, Stumpf C, et al. Upregulation of CD40-CD40 ligand (CD154) in patients with acute cerebral ischemia. *Stroke* 2003; 34(6): 1412-8.
93. Harding SA, Sommerfield AJ, Sarma J, Twomey PJ, Newby DE, Frier BM, et al. Increased CD40 ligand and platelet-monocyte aggregates in patients with type 1 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2004; 176(2): 321-5.
94. Palmer M, Adami HO, Bergstrom R, Akerstrom G, Ljunghall S. Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism: a follow-up of 441 patients operated on from 1956 to 1979. *Surgery* 1987; 102(1): 1-7.
95. Ronni-Sivula H. Causes of death in patients previously operated on for primary hyperparathyroidism. *Ann Chir Gynaecol* 1985; 74(1): 13-8.
96. Ljunghall S, Jakobsson S, Joborn C, Palmer M, Rastad J, Akerstrom G. Longitudinal studies of mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991; 6 Suppl 2: 111-6; discussion 21-4.
97. Hedback G, Oden A, Tisell LE. The influence of surgery on the risk of death in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1991; 15(3): 399-405; discussion 6-7.
98. Soreide JA, van Heerden JA, Grant CS, Yau Lo C, Schleck C, Ilstrup DM. Survival after surgical treatment for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1997; 122(6): 1117-23.
99. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Grant CS, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med* 1998; 104(2): 115-22.
100. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340(8828): 1111-5.
101. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91(5): 1314-9.
102. Schleiffer R, Xue H, McCarron DA, Bukoski RD. Effect of chronic and subacute parathyroidectomy on blood pressure and resistance artery contractility in the spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens* 1993; 11(7): 709-16.

103. Schleiffer R, Pernot F, Jones R. Endothelium is a target organ of parathyroid secretions in genetic hypertensive rats. *Horm Metab Res* 1995; 27(1): 16-8.
104. Jiang B, Morimoto S, Yang J, Niinoabu T, Fukuo K, Ogihara T. Expression of parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein receptor in vascular endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31 Suppl 1: 142-4.
105. Barenbrock M, Hausberg M, Kosch M, Kisters K, Hoeks AP, Rahn KH. Effect of hyperparathyroidism on arterial distensibility in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1998; 54(1): 210-5.
106. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, Lind L. Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy. *Surgery* 1999; 126(6): 1049-55.
107. Smith JC, Page MD, John R, Wheeler MH, Cockcroft JR, Scanlon MF, et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(10): 3515-9.
108. Rosa J, Raska I, Jr., Wichterle D, Petrak O, Strauch B, Somloova Z, et al. Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy. *Hypertens Res* 2011; 34(3): 296-300.
109. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(13): 1318-27.
110. Schillaci G, Pucci G, Pirro M, Monacelli M, Scarponi AM, Manfredelli MR, et al. Large-artery stiffness: a reversible marker of cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism. *Atherosclerosis* 2011; 218(1): 96-101.
111. Rubin MR, Maurer MS, McMahon DJ, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3326-30.
112. Kosch M, Hausberg M, Barenbrock M, Posadzy-Malaczynska A, Kisters K, Rahn KH. Arterial distensibility and pulse wave velocity in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Clin Nephrol* 2001; 55(4): 303-8.
113. Bonet J, Bayes B, Fernandez-Crespo P, Casals M, Lopez-Ayerbe J, Romero R. Cinacalcet may reduce arterial stiffness in patients with chronic renal disease and secondary hyperparathyroidism - results of a small-scale, prospective, observational study. *Clin Nephrol* 2011; 75(3): 181-7.
114. Schreuder FH, Graf M, Hameleers JM, Mess WH, Hoeks AP. Measurement of common carotid artery intima-media thickness in clinical practice: comparison of B-mode and RF-based technique. *Ultraschall Med* 2009; 30(5): 459-65.
115. Bianchini E, Bozec E, Gemignani V, Faita F, Giannarelli C, Ghiadoni L, et al. Assessment of carotid stiffness and intima-media thickness from ultrasound data: comparison between two methods. *J Ultrasound Med* 2010; 29(8): 1169-75.
116. Willekes C, Hoeks AP, Bots ML, Brands PJ, Willigers JM, Reneman RS. Evaluation of off-line automated intima-media thickness detection of the common carotid artery based on M-line signal processing. *Ultrasound Med Biol* 1999; 25(1): 57-64.
117. Van Bortel LM, Vanmolkot FH, van der Heijden-Spek JJ, Bregu M, Staessen JA, Hoeks AP. Does B-mode common carotid artery intima-media thickness differ from M-model? *Ultrasound Med Biol* 2001; 27(10): 1333-6.
118. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24(11): 987-1003.

119. Lundgren E, Lind L, Palmer M, Jakobsson S, Ljunghall S, Rastad J. Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years. *Surgery* 2001; 130(6): 978-85.
120. Raue F. Increased incidence of cardiovascular diseases in primary hyperparathyroidism--a cause for more aggressive treatment? *Eur J Clin Invest* 1998; 28(4): 277-8.
121. Bergenfelz A, Bladstrom A, Their M, Nordenstrom E, Valdemarsson S, Westerdahl J. Serum levels of uric acid and diabetes mellitus influence survival after surgery for primary hyperparathyroidism: a prospective cohort study. *World J Surg* 2007; 31(7): 1393-400; discussion 401-2.
122. Neunteufl T, Heher S, Prager G, Katzenschlager R, Abela C, Niederle B, et al. Effects of successful parathyroidectomy on altered arterial reactivity in patients with hypercalcaemia: results of a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53(2): 229-33.
123. Kwon TG, Kim KW, Park HW, Jeong JH, Kim KY, Bae JH. Prevalence and significance of carotid plaques in patients with coronary atherosclerosis. *Korean Circ J* 2009; 39(8): 317-21.
124. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol* 2002; 17(5): 526-30.
125. Ring M, Farahnak P, Gustavsson T, Nilsson IL, Eriksson MJ, Caidahl K. Arterial structure and function in mild primary hyperparathyroidism is not directly related to parathyroid hormone, calcium, or vitamin D. *PLoS One* 2012; 7(7): 39519.
126. Walker MD, Rundek T, Homma S, DiTullio M, Iwata S, Lee JA, et al. Effect of parathyroidectomy on subclinical cardiovascular disease in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(2): 277-85.
127. Luigi P, Chiara FM, Laura Z, Cristiano M, Giuseppina C, Luciano C, et al. Arterial Hypertension, Metabolic Syndrome and Subclinical Cardiovascular Organ Damage in Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism before and after Parathyroidectomy: Preliminary Results. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 408295.
128. Davies JI, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *J Hypertens* 2003; 21(3): 463-72.
129. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109(2): 184-9.
130. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113(5): 657-63.
131. Nichols WW, Singh BM. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17(5): 543-51.
132. Roberts WC, Waller BF. Effect of chronic hypercalcemia on the heart. An analysis of 18 necropsy patients. *Am J Med* 1981; 71(3): 371-84.
133. LeBeouf A, Mac-Way F, Utescu MS, Chbinou N, Douville P, Desmeules S, et al. Effects of acute variation of dialysate calcium concentrations on arterial stiffness and aortic pressure waveform. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(12): 3788-94.
134. Perkovic V, Hewitson TD, Kelynack KJ, Martic M, Tait MG, Becker GJ. Parathyroid hormone has a pro-sclerotic effect on vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res* 2003; 26(1): 27-33.
135. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292(4): 1215-8.

136. Wang JG, Staessen JA, Franklin SS, Fagard R, Gueyffier F. Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome. *Hypertension* 2005; 45(5): 907-13.
137. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 10-6.
138. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50(1): 197-203.
139. Schonbeck U, Mach F, Libby P. CD154 (CD40 ligand). *Int J Biochem Cell Biol* 2000; 32(7): 687-93.
140. Schonbeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridker PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001; 104(19): 2266-8.
141. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3): 1525-30.
142. Kumar S, Olukoga AO, Gordon C, Mawer EB, France M, Hosker JP, et al. Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40(1): 47-53.
143. Yasuda K, Hurukawa Y, Okuyama M, Kikuchi M, Yoshinaga K. Glucose tolerance and insulin secretion in patients with parathyroid disorders. Effect of serum calcium on insulin release. *N Engl J Med* 1975; 292(10): 501-4.
144. Procopio M, Magro G, Cesario F, Piovesan A, Pia A, Molineri N, et al. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med* 2002; 19(11): 958-61.
145. Ljunghall S, Palmer M, Akerstrom G, Wide L. Diabetes mellitus, glucose tolerance and insulin response to glucose in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Eur J Clin Invest* 1983; 13(5): 373-7.
146. Valdemarsson S, Lindblom P, Bergenfelz A. Metabolic abnormalities related to cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: effects of surgical treatment. *J Intern Med* 1998; 244(3): 241-9.
147. Ishay A, Herer P, Luboshitzky R. Effects of successful parathyroidectomy on metabolic cardiovascular risk factors in patients with severe primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2011; 17(4): 584-90.
148. Rubin MR, Silverberg SJ. Glucose intolerance and primary hyperparathyroidism: an unresolved relationship. *Endocrine* 2012; 42(2): 231-3.
149. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: Differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1753-60.