

Сердечно-сосудистые заболевания при первичном гиперпаратиреозе

Расширенный реферат статьи Pepe J., Cipriani C., Sonato C., Raimo O., Biamonte F., Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review // Eur J Endocrinol. 2017 Dec; 177 (6): R297–R308.

Реферат подготовлен Г.Е. Руновой.

РЕЗЮМЕ

Данные о сердечно-сосудистых заболеваниях при первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ) противоречивы. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания не относятся к критериям выполнения хирургического лечения ПГПТ. Целью данного исследования являлся анализ доступной информации о влиянии ПГПТ на сердечно-сосудистую систему. Учитывая влияние паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальция на кардиомиоциты, проводящие системы сердца, сосуды, эндотелиальные клетки и бета-клетки поджелудочной железы, выполнен ряд работ о взаимосвязи ПГПТ (манифестного и субклинического) с артериальной гипертензией, нарушениями ритма сердца, эндотелиальной дисфункцией (ранним маркером атеросклероза), нарушениями углеводного обмена и метаболическим синдромом. Однако результаты, полученные главным образом в обсервационных исследованиях, противоречивы. Более того, в различных исследованиях продемонстрированы также противоречивые результаты паратиреоидэктомии на исходы сердечно-сосудистых заболеваний, что может быть связано с несколькими потенциальными вмешивающимися факторами. Возможно, этим расхождению способствовали различия в методах, используемых для исключения имеющихся факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также различных характеристиках пациентов и показателях кальция крови. Единственный метаанализ, проведенный у пациентов с ПГПТ, показал положительный эффект паратиреоидэктомии на индекс массы миокарда левого желудочка (предиктор сердечно-сосудистой смертности) и, что более важно, что наиболее высокий дооперационный уровень ПТГ был связан с наибольшими улучшениями. Частота сердечно-сосудистых заболеваний принципиально не отличается при нормокальциемическом и традиционном ПГПТ, тем самым подтверждая роль ПТГ в развитии сердечно-сосудистой патологии. Для определения влияния паратиреоидэктомии на сердечно-сосудистые заболевания и смертность необходимо проведение долгосрочных продольных рандомизированных клинических исследований.

Для первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) характерно наличие гиперкальциемии и повышенного или высоконормального уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) [1]. Типичными осложнениями гиперпаратиреоза являются нефролитиаз и остеопороз [2]. В отношении осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при ПГПТ существуют разногласия, о которых упоминается в ряде обзоров по данной теме [3–6]. В последних рекомендациях по лечению ПГПТ наличие сердечно-сосудистых осложнений не относится к показаниям для проведения паратиреоидэктомии (ПТЭ), в основном из-за противоречивых данных в отношении регресса осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы после хирургического вмешательства [2].

В 2008 г. появились новые данные о сердечно-сосудистых проявлениях ПГПТ, в том числе у паци-

ентов с мягкой формой ПГПТ, являющейся наиболее частой формой ПГПТ [7] и нормокальциемической формой ПГПТ (НК-ПГПТ). Нормокальциемический ПГПТ был признан в качестве самостоятельного заболевания в 2009 г., для него свойственен нормальный уровень кальция при повышенном ПТГ [8] и исключении других причин вторичного ГПТ. Выделение разных форм ПГПТ можно назвать весьма произвольными, несмотря на то что это важно с точки зрения выбора тактики лечения, а также с точки зрения эпидемиологии ПГПТ. Цель настоящего обзора состояла в описании сердечно-сосудистых осложнений ПГПТ и изучении противоречий по данной теме. Поиск литературы выполнялся в базе данных Medline для статей, опубликованных на английском языке до 30 апреля 2017 г. Особое внимание уделялось статьям, опубликованным после 2008 г.

Влияние кальция, паратиреоидного гормона на кардиомиоциты, проводящую систему сердца и эндотелиальные клетки в физиологических условиях

В последнее время признается влияние ПТГ на сосудистую стенку, сердечно-сосудистую систему, а также его пара- или аутокринное действие в сердце [4]. ПТГ оказывает непосредственное влияние на кардиомиоциты за счет активации протеинкиназы С, приводящей к их гипертрофии [9]. На животных моделях продемонстрированы хронотропные эффекты ПТГ и влияние на коронарный кровоток и сократимость [10]. Кальций также влияет на сокращения кардиомиоцитов. В нормальных кардиомиоцитах ионизированный кальций (Ca^{++}) проникает в клетки через Ca^{++} -каналы L-типа, вызывая высвобождение Ca^{++} из саркоплазматического ре-

тикулума (СР) через каналы рианодинных рецепторов 2 типа. Во время диастолы Ca^{++} удаляется из цитозоля путем обратного захвата в СР и трансмембранной экстрюзии через Na^+-Ca^{++} транспортеры. Недавно было продемонстрировано, что утечка Ca^{++} в саркоплазматический ретикулум и увеличение активности транспортеров может увеличить риск суправентрикулярных аритмий [11, 12].

Кальций и ПТГ оказывают свое влияние не только на кардиомиоциты, но также и на гладкомышечные клетки сосудов. Сосудорасширяющее действие ПТГ опосредованно прямым вазорелаксирующим эффектом на гладкомышечные клетки сосудистой стенки за счет ингибирования кальциевых каналов L-типа [13]. И кальций, и ПТГ влияют на эндотелиальные клетки. ПТГ вовлечен в экспрессию эндотелиальных проатеросклеротических и провоспалительных факторов, таких как рецепторы конечных продуктов гликирования и интерлейкина-6 [14]. ПТГ стимулирует экспрессию мРНК VEGF 165, участвующего в сосудистом росте, таким образом, обладая потенциалом для ускоренного образования и прогрессирования сосудистого атеросклероза и ремоделирования [15]. Предполагается, что ПТГ модулирует эндотелиальную функцию путем увеличения продукции эндотелиального оксида азота, мощного вазодилатора [14]. Кальциевые сигнальные пути также играют прямую роль в регуляции эндотелиальной проницаемости [16].

Первичный гиперпаратиреоз и сердечно-сосудистые факторы риска

Артериальная гипертензия

Распространенность артериальной гипертензии при ПППТ составляет от 40 до 65 % [17–20]. Единого объяснения механизма развития АГ при ПППТ не существует, тем не менее потенциальными причинами могут являться изменения в системе ренин-ангиотензин-альдостерон [21–23], дисфункция или

структурные изменения сосудистого сопротивления и вазодилатации [24, 25] и/или чрезмерная вазоконстрикция в ответ на прессорные гормоны [26, 27]. Продемонстрировано наличие одномерной корреляции между уровнем ПТГ и средним суточным АД [28], однако при выполнении многофакторного анализа в других работах подобной тенденции не сохранялось [29, 30]. В недавнем исследовании, где была использована крупная национальная база данных пациентов, обратившихся за медицинской помощью в стационар, продемонстрировано (распространенность ПППТ составила 0,1 % среди 37 922 больных), что ПППТ является независимым фактором риска АГ (ОШ 1,3; $p < 0,0001$) [31].

В нескольких исследованиях показано, что через 6 месяцев [32], год [33] и 5 лет [34] после ПТЭ наблюдается снижение артериального давления, в то время как в других работах клинически значимых изменений не наблюдалось [35]. Tomaschitz и соавт. сообщили о снижении АД у пациентов с консервативной тактикой лечения ПППТ антагонистом минералокортикоидных рецепторов (эплереноном), который при этом не оказывал влияния на ПТГ [36].

Противоречивые результаты исследований (возможно, обусловленные различиями в выборках пациентов) не позволяют в настоящее время включить артериальную гипертензию в список показаний для выполнения ПТЭ [37]. Имеются ограниченные данные о влиянии ПТЭ на АД у пациентов с мягким ПППТ. В одной из работ показано снижение АД через год после хирургического вмешательства [38], в то время как в другом исследовании оно оставалось стабильным через 6 месяцев после ПТЭ [39, 40]. Необходимо отметить, что единственное рандомизированное двухлетнее исследование у пациентов с мягкой формой ПППТ не смогло продемонстрировать преимуществ ПТЭ или ухудшения артериальной гипертензии на фоне консервативного лечения [41]. В нескольких очень маленьких ретроспективных исследова-

ниях распространенность АГ среди пациентов с нормокальциемической формой ПППТ оказалась аналогичной таковой у пациентов с гиперкальциемией [42–44]; однако данные об эффекте ПТЭ в такой популяции отсутствуют.

Углеводный обмен

Распространенность сахарного диабета 2 типа среди больных с ПППТ оценивается приблизительно в 8 %, тогда как распространенность ПППТ у пациентов с СД 2 типа составляет около 1 %, что выше, чем в общей популяции [45, 46]. В большой когорте пациентов не было получено подтверждений высокой распространенности сахарного диабета 2 типа у больных с ПППТ, несмотря на большую распространенность среди пожилых пациентов и мужчин [47]. Различия, вероятно, связаны с ретроспективным характером наблюдения и отсутствием адекватной группы контроля [47]. Менее очевидные изменения, такие как нарушенная толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность, также описаны у пациентов с ПППТ некоторыми [48–50], но не всеми авторами [35]. Точный механизм, лежащий в основе этих нарушений, не известен. В общей популяции наблюдается выраженная корреляция между гомеостазом кальция и изменением уровня глюкозы, инсулинорезистентностью и функцией бета-клеток. В частности, кальций влияет на аффинность инсулиновых рецепторов и чувствительность к инсулину [51], а концентрация ПТГ также является независимой детерминантой чувствительности к инсулину [52].

В ряде исследований через 6 месяцев [28, 33, 53, 54] или 12 месяцев [55] после ПТЭ наблюдалось улучшение углеводного обмена, тогда как в ряде других работ подобных изменений отмечено не было [56, 57]. У больных с мягкой формой ПППТ согласно некоторым данным также наблюдалось увеличение инсулинорезистентности (НОМА IR) по сравнению с группой контроля [54]; по данным других исследователей, наруше-

ний углеводного обмена не наблюдалось [56]. ПТЭ у больных с мягким ПГПТ не приводила к улучшению показателей углеводного обмена [41, 57–59]. У пациентов с бессимптомным ПГПТ консервативная тактика наблюдения на протяжении 18 месяцев не сопровождалась прогрессированием нарушений фосфорно-кальциевого и углеводного обмена [60].

Противоречивые данные также характерны для нормокальциемической формы ПГПТ. Hagstrom и соавт. продемонстрировали, что глюкоза натощак у пациентов с ПГПТ оказалась существенно выше, чем у группы контроля, несмотря на то что находилась в пределах референсных значений [61]. В двух исследованиях не получено различий в отношении нарушенной гликемии натощак у пациентов с нормокальциемическим ПГПТ и больных с гиперкальциемией [19, 42]. Ozturk и соавт. показали, что среди пациентов с НК-ПГПТ распространенность нарушений углеводного обмена аналогична таковой среди больных с гиперкальциемической формой и существенно выше, чем в группе контроля [43]. В отношении гликированного гемоглобина результаты работ Hagstrom и соавт. и Ozturk и соавт. оказались аналогичны [61]. Консервативное наблюдение пациентов с НК-ПГПТ продемонстрировало отсутствие ухудшений со стороны углеводного обмена, данные об эффектах ПТЭ в данной популяции отсутствуют [62]. Одной из причин выраженной вариабельности результатов исследований может быть использование различных параметров для оценки углеводного обмена (инсулинорезистентность, глюкоза натощак, гликированный гемоглобин).

Атеросклероз

При ПГПТ исследовались суррогатные маркеры атеросклероза. Высокий уровень ПТГ может быть связан с атерогенезом за счет кальцификации сосудов и ремоделирования, обусловленного прямым взаимодействием с рецепторами ПТГ, расположенных на со-

судах, а также за счет воспалительных изменений или сосудистой дисфункции [63]. Поток-опосредованное расширение плечевой артерии («золотой стандарт» оценки эндотелиальной дисфункции), нарушенное при ПГПТ, улучшается после ПТЭ [24, 25]. Существует обратная зависимость между поток-опосредованным расширением и уровнем сывороточного кальция [64]. При этом ряд авторов не обнаружили улучшений после ПТЭ [26].

У пациентов с мягким ПГПТ наблюдалось нарушение поток-опосредованного расширения по сравнению с группой контроля, а также его обратная зависимость от уровня кальция и ПТГ и значительное улучшение после ПТЭ [65]. Вопреки этим наблюдениям Carrelli и соавт. продемонстрировали нормальное поток-опосредованное расширение плечевой артерии у больных с мягким ПГПТ и отсутствие изменений через год после ПТЭ. Тем не менее у пациентов с исходно нарушенным поток-опосредованным расширением плечевой артерии наблюдались значительные улучшения после ПТЭ [66].

Эндотелиальная дисфункция может напрямую способствовать увеличению жесткости и уменьшению артериальной эластичности. Повышенная жесткость сосудов считается ранним маркером атеросклероза. В одном из исследований было показано, что для пациентов с ПГПТ характерно наличие значительно более высокого значения жесткости сосудистой стенки по сравнению с группой контроля [67, 68] и ее улучшение через 6 месяцев после ПТЭ [67]. Однако Rosa и соавт. предположили, что этот эффект, скорее всего, был обусловлен снижением артериального давления после операции [68]. Мягкий ПГПТ *per se* считается наиболее мощным предиктором повышенной жесткости аорты по сравнению с другими традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска, связанными со степенью повышения ПТГ [69, 70]. Тем не менее согласно данным

Varletta и соавт. различий в аортальной жесткости у пациентов с ПГПТ и контрольной группой не наблюдалось [40]. В одной из работ продемонстрировано улучшение скорости пульсовой волны (маркера аортальной жесткости) после ПТЭ [71], однако Cansu и соавт. опять же объясняют это, скорее, изменением АД после операции [72]. При НК-ПГПТ аортальная жесткость меняется так же, как и при гиперкальциемическом варианте ПГПТ; влияние ПТЭ на аортальную жесткость в этой популяции больных еще не исследовалась [19].

Метаболический синдром

Метаболический синдром (МС) повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний у населения в целом [73]. При симптоматическом ПГПТ распространенность МС составляет от 8 до 59 % [75, 76], что аналогично или несколько выше, чем в общей популяции [35, 74]. Существует несколько работ, в которых исследовалось изменение каждого компонента МС после ПТЭ, но только Ishay и соавт. оценили компоненты МС через год после операции у пациентов с РНРТ [35]. Согласно их данным, ПТЭ не влияла на распространенность МС, но после поправки по возрасту и окружности талии было выявлено, что у пациентов с тяжелым ПГПТ по сравнению с группой контроля риск развития МС в 14,2 раза выше, а также наблюдается его снижение до 1,3 после ПТЭ [35].

Luboshitzky и соавт. показали, что распространенность МС ниже при мягком ПГПТ (34,3 %) по сравнению с манифестным ПГПТ (37,5 %) [77]; однако Procopio и соавт. продемонстрировали значительно большую распространенность МС (47,6 %) у пациентов с бессимптомным ПГПТ по сравнению с манифестным ПГПТ (8,7 %) [50]. У больных с ПГПТ Delfini и соавт. показали более высокий уровень лептина и низкий уровень адипонектина по сравнению с контрольной группой [78]; это наблюдение представляет особый интерес, так как предполагается, что

существует некоторая связь между адипокинами и метаболизмом костной ткани [79].

По данным Luigi и соавт., при бессимптомном ПГПТ ПТЭ приводила к снижению распространенности МС (38 % vs 28 %) через 6 месяцев после хирургического вмешательства [28]. У пациентов с НК-ПГПТ распространенность МС (по критериям IDF 2006 г.) была такой же, как у больных с гиперкальциемическим ПГПТ и у контрольной группы [43]. Hagstrom и соавт., независимо от других исследователей, продемонстрировали, что при НК-ПГПТ наблюдалось увеличение уровня проатерогенных липопротеинов, ИМТ и глюкозы по сравнению группой контроля. ПТЭ имела преимущества только в отношении влияния на проатерогенные липопротеины [61].

Первичный гиперпаратиреоз и сердечно-сосудистые изменения

Структурные изменения сердца

Нарушение работы сердца, прежде всего нарушение систолической и диастолической функции желудочков, подробно описано в обзорах литературы, опубликованных до 2008 г. [3–5]. После 2008 г. было опубликовано несколько исследований; в частности, в 2010 г. Farahnk и соавт. сообщили об отсутствии значимых нарушений фракции выброса левого желудочка и конечного систолического объема левого желудочка [80]. В двух работах, проведенных у пациентов с мягким ПГПТ, также отсутствовала диастолическая дисфункция [81, 82]. Единственное рандомизированное исследование, проведенное Persson и соавт. для исследования влияния ПТЭ на эти параметры у больных с мягким ПГПТ, не смогло продемонстрировать преимуществ хирургической тактики лечения [82]. В недавнем исследовании, где применялись новые методы для оценки глобальной сократительной функции левого желудочка (которые включают как диастолическую, так и систолическую функцию), показано на-

рушение сократительной функции у пациентов с ПГПТ, включая больных с мягкой формой [83]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), хорошо известный фактор риска сердечно-сосудистой смертности в общей популяции [84], повышается у пациентов с ПГПТ, согласно данным некоторых, но не всех исследований [3–5, 81]. В недавнем метаанализе, проведенном McMaohn и соавт., в который было включено 15 исследований и в общей сложности 457 пациентов с ПГПТ, продемонстрировано, что через шесть месяцев после ПТЭ наблюдается снижение индекса ММЛЖ в среднем на 12,5. Особенно важно, что наиболее высокий дооперационный уровень ПТГ был связан с более значимыми улучшениями [85]. Недавнее исследование показало, что ремоделирование миокарда связано с медленно прогрессирующим воспалением [86]. Кроме того, маркеры костного ремоделирования, такие как N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа (P1NP), остеокальцин, костная щелочная фосфатаза (ЩФ) и С-концевой телопептид (СТХ), по-видимому, ассоциированы с систолической и диастолической функцией [87]. Еще одна характерная особенность, свойственная для пациентов с ПГПТ, — кальцификация миокарда и клапанов сердца [3–5].

Интересно отметить, что единственная статья, опубликованная после 2008 г. на данную тему, показала, что при мягком ПГПТ кальцификация аорты обусловлена не уровнем кальция, а значением ПТГ [88]. На настоящее время исследований, касающихся структурных изменений сердца при НК-ПГПТ, не проводилось.

Нарушения проводимости

Хорошо известно, что гиперкальциемия может приводить к нарушениям на ЭКГ, таким как укорочение интервала QT, иногда сопровождающееся удлинением интервала PR и длительности QRS [89]. Короткий интервал QT связан с повышенным риском развития аритмий и внезапной

сердечной смерти [90], и что еще более важно, в общей популяции недавно было показано, что длительность интервала QT, даже в пределах нормальных референсных диапазонов, связана с повышенным риском смерти [91]. Тем не менее сообщения о нарушениях ритма сердца у пациентов с ПГПТ носят, как правило, описание клинических случаев [92, 93]. По мнению авторов обзора, это связано со сложностью регистрации кратковременных эпизодов нарушения ритма у больных с ПГПТ. Nilsson и соавт. [25] в ходе нагрузочного теста (экспериментальный метод, физиологически индуцирующий укорочение QT) показали увеличение частоты желудочковых экстрасистол. Необходимо признать, что в данную работу также включались пациенты с сахарным диабетом и/или ишемической болезнью сердца. Авторы обзора провели аналогичное по дизайну исследование, для того чтобы избежать потенциальных искажений, из работы были исключены пациенты с СД и/или ИБС. Было обнаружено, что ПГПТ был ассоциирован с желудочковыми экстрасистолиями на фоне нагрузочного теста, кроме того, уровень сывороточного кальция являлся предиктором желудочковых экстрасистол во время пиковых нагрузок [94]. Даже при нормальных средних значениях интервала QT у больных ПГПТ он был значительно короче по сравнению с группой контроля. Необходимо отметить, что в данном исследовании только 6 пациентов из 30 имели кальций в сыворотке крови на 1 мг/дл выше референсного диапазона. Согласно данным Nilsson и соавт., ПТЭ значительно не влияла на частоту желудочковых экстрасистол, при этом необходимо напомнить, что в данную работу включались пациенты, в том числе с СД и/или ИБС [25]. В рандомизированном исследовании авторов обзора (где критерием исключения являлось наличие СД и/или ИБС) через 6 меся-

цев после ПТЭ по данным нагрузочного теста было показано снижение частоты желудочковых экстрасистол и восстановление длительности интервала QT [95]. В этом контексте Birgander et al. продемонстрировал ранее неизвестное нарушение катехоламинового ответа на нагрузочный стресс-тест у пациентов с ПГПТ, сопровождавшееся изменениями вариабельности сердечного ритма (предиктора аритмий). Через 6 месяцев после ПТЭ катехоламиновый ответ и нарушения ритма восстанавливались [96]. Аналогичный результат был получен Curione и соавт., которые выполнили суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, исследуя вариабельность сердечного ритма и интервал QT у пациентов с бессимптомным ПГПТ [97]. Повышенный симпатический тонус (укороченный интервал QTc и отсутствие физиологической адаптации продолжительности QT к интервалу R-R) восстанавливался через 18 месяцев после ПТЭ, но не ранее 4 месяцев [97, 98]. Нарушения ритма сердца у пациентов с НК-ПГПТ не исследовались.

Крупные сосуды при ПГПТ

Рядом авторов было показано, что толщина комплекса интима-медиа, являющегося мощным предиктором системного атеросклероза и цереброваскулярных событий, повышена у пациентов с ПГПТ [65, 99–101]. Однако большинство исследователей не обнаружили структурных изменений сонных артерий при ПГПТ [24, 25, 40, 49, 102–105], так же как и значимого эффекта от ПТЭ в отношении данного показателя [24, 25, 40, 104], за исключением одного исследования [33].

Согласно данным Tuna и соавт., ПТЭ улучшает толщину комплекса интима-медиа у пациентов с мягким ПГПТ [65], в работе Ring и соавт. подобного эффекта не наблюдалось [105]. Walker и соавт. наблюдали улучшение только у пациентов с исходно измененной толщиной комплекса интима-медиа ано-

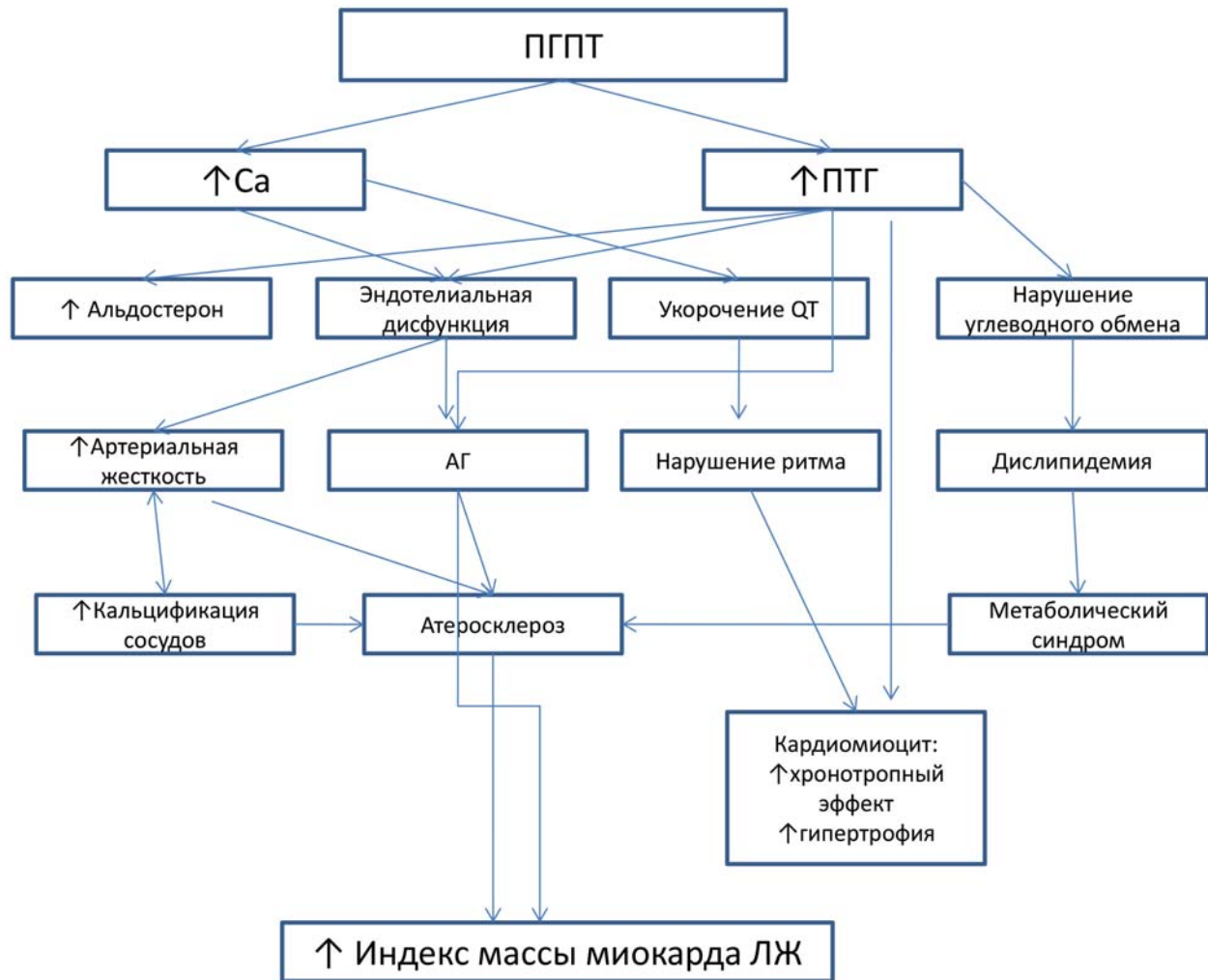
мальным ИМТ [106]. У больных с НК-ПГПТ значения толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий были значительно выше (независимо от уровня кальция в сыворотке крови) по сравнению с контрольной группой. ПТЭ сопровождалась улучшением комплекса интима-медиа только у пациентов с гиперкальциемией, но не с НК-ПГПТ [72]. Что касается кальцификации брюшной аорты, то ее распространенность среди постменопаузальных женщин с симптоматическим ПГПТ была значительно выше, чем в группе контроля, и коррелировала с уровнем ПТГ [107].

Streeten и соавт. не обнаружили клинически значимую кальцификацию коронарной артерии при помощи компьютерной томографии [108], в то время как Osto и соавт., используя трансторакальную доплерографию, выявили микрососудистую дисфункцию [109]. В недавнем исследовании, в котором оценивалась перфузия миокарда при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, продемонстрировано, что резерв коронарного кровотока значительно снижен у пациентов с ПГПТ и зависит от длительности заболевания [110].

У пациентов с симптоматическим ПГПТ через шесть месяцев после ПТЭ отсутствовали улучшения в отношении кальцификации коронарных сосудов; однако половина включенных пациентов имели АГ и дислипидемию [111]. В работе, проведенной с использованием трансторакального доплера, через 6 месяцев после ПТЭ наблюдалось снижение дисфункции микрососудов. В единственном исследовании, выполненном у пациентов с мягким ПГПТ Kerez и соавт., кальциевый индекс у пациентов с ПГПТ и АГ оказался существенно выше, чем у пациентов с ПГПТ и нормальным АД, а также чем у группы контроля [112]. Существенных различий в отношении кальциевого индекса у пациентов с ПГПТ и нормальным АД и контрольной группой не выявлено. У больных с НК-ПГПТ кальциевый индекс не изучался.

Первичный гиперпаратиреоз и сердечно-сосудистая смертность

В исследованиях, проведенных в когортах, набранных в течение последнего тысячелетия, получена нормальная или повышенная сердечно-сосудистая смертность у пациентов с ПГПТ по сравнению с общей популяцией и различными исходами ПТЭ [3–5]. Совсем недавно Clifton-Bligh и соавт. провели проспективное исследование у пациентов с ПГПТ, включенных с 1961 по 1994 г., и наблюдали их до 2011 г. Они показали, что при любой тактике лечения (хирургической или консервативной) пациенты имели повышенный риск смертности независимо от уровня кальция. Они также подчеркнули, что другие факторы риска, такие как СД, ИБС, АГ, оказывают значительное влияние на смертность [113]. В противовес нескольким исследованиям, выполненным до 1990-х гг. [115, 116], в ретроспективном популяционном наблюдательном исследовании пациентов с мягким ПГПТ (PEARS), включенных в период между 1997 и 2006 г., получено увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [114]. Было показано, что кальций является предиктором риска смертности от всех причин в краткосрочной перспективе, но не оказывает существенного влияния на другие исходы, в то время как исходный ПТГ является лучшим маркером долгосрочных исходов [117]. Таким образом, сохраняется неразрешенным вопрос относительно того, какой из двух показателей, кальций или ПТГ, обуславливает более высокую смертность среди больных с ПГПТ. К сожалению, на настоящий момент отсутствуют данные по смертности при НК-ПГПТ, которые могли бы помочь ответить на этот вопрос и лучше понять роль высокого уровня ПТГ. Однако недавний метаанализ, проведенный на общей популяции, показал, что более высокий уровень ПТГ в сыворотке крови связан с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [118].



Будущие перспективы

Накопленные на настоящий момент данные свидетельствуют о высоком сердечно-сосудистом риске при ПГПТ, реализующемся через различные механизмы (рисунок). Тем не менее подавляющее большинство исследований, проведенных на сегодняшний день, являются нерандомизированными, наблюдательными, кросс-секционными или выполненными в одном центре. После 2008 г. было проведено только три рандомизированных исследования:

- 1) два у больных с мягким ПГПТ, не показавших улучшения со стороны артериального давления и чувствительности к инсулину после ПТЭ [41], а также улучшений структуры сердца [82];
- 2) одно — у пациентов с манифестным ПГПТ, продемонстрировавшее снижение частоты нарушений ритма после ПТЭ [95].

По этой причине необходимы дальнейшие продольные рандомизированные исследования для принятия решения о необходимости включения сердечно-сосудистых осложнений в число критериев для проведения ПТЭ [119]. Было бы также важно проанализировать возможные различия в сердечно-сосудистых факторах риска, связанных с полом, этнической принадлежностью, наследственными формами ПГПТ и эффектами таких препаратов, как цинкальцет [120–124].

Литература

1. Minisola S, Pepe J, et al. The diagnosis and management of hypercalcaemia // *BMJ* 2015; 350: h2723.
2. Khan AA, Hanley DA, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus // *Osteop. Int.* 2017; 28: 1–19.

3. Andersson P, Rydberg E & Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease — a review // *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1776–1787.
4. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP & Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system // *Cur. Osteop. Report* 2008; 6: 77–83.
5. Walker MD & Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism // *J. of Endocrin. Invest.* 2008; 31: 925–931.
6. Ybarra J, Donate T et al. Primary hyperparathyroidism, insulin resistance, and cardiovascular disease: a review // *Nursing Clinics of North America* 2007; 42: 79–85.
7. Silverberg SJ, Clarke BL, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2014; 99: 3580–3594.
8. Cusano NE, Silverberg SJ & Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Densitometry* 2013; 16: 33–39.
9. Schluter KD & Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide // *Cardiovasc. Res.* 1998; 37: 34–41.
10. Dipette DJ, Christenson W, et al. Cardiovascular responsiveness to parathyroid hormone (PTH) and

- PTH-related protein in genetic hypertension // *Endocrin.* 1992; 130: 2045–2051.
11. El-Sherif N & Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis // *Cardiol. J.* 2011; 18: 233–2345.
 12. Voigt N, Li N, Wang Q, et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak and increased Na⁺-Ca²⁺ exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation // *Circulation* 2012; 125: 2059–2070.
 13. Pang PKT, Wang R, et al. Specific inhibition of long-lasting, L-type calcium channels by synthetic parathyroid hormone // *PNAS* 1990; 87: 623–627.
 14. Rashid G, Bernheim J, et al. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways // *Am. J. of Physiology: Ren. Phys.* 2007; 292: F1215–F1218.
 15. Rashid G, Bernheim J, et al. Parathyroid hormone stimulates the endothelial expression of vascular endothelial growth factor // *Eur. J. of Clin. Invest.* 2008; 38: 798–803.
 16. Lum H & Malik AB. Regulation of vascular endothelial barrier function // *Am. J. of Phys.* 1994; 267: 223–241.
 17. Heyliger A, Tangpricha V, et al. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism // *Surgery* 2009; 146: 1042–1047.
 18. Schiff H & Lang SM. Hypertension secondary to PHPT: cause or coincidence? // *Int. J. of Endocrin.* 2011; 2011: 6.
 19. Tordjman KM, Yaron M, et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism // *Eur. J. of Endocr.* 2010; 162: 925–933.
 20. Letizia C, Ferrari P, et al. Ambulatory monitoring of blood pressure (AMBp) in patients with primary hyperparathyroidism // *J. of Hum. Hypertension* 2005; 19: 901–906.
 21. Brunaud L, Germain A, et al. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism // *Surgery* 2009; 146: 1035–1041.
 22. Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, et al. Parathyroid hormone, aldosterone-to-renin ratio and fibroblast growth factor-23 as determinants of nocturnal blood pressure in primary hyperparathyroidism: the eplerenone in primary hyperparathyroidism trial // *J. of Hypertension* 2016; 34: 1778–1786.
 23. Tomaschitz A, Ritz E, et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease // *Metabolism* 2014; 63: 20–31.
 24. Kosch M, Hausberg M, et al. Impaired flow mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy // *Cardiovas. Res.* 2000; 47: 813–818.
 25. Nilsson IL, Aberg J, et al. Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy // *Surgery* 1999; 126: 1049–1055.
 26. Neunteufl T, Heher S, et al. Effects of successful parathyroidectomy on altered arterial reactivity in patients with hypercalcaemia: results of a 3-year follow-up study // *Clin. Endocrin.* 2000; 53: 229–23.
 27. Rodriguez-Portales JA & Fardella C. Primary hyperparathyroidism and hypertension: persistently abnormal pressor sensitivity in normotensive patients after surgical cure // *J. of Endocrin. Invest.* 1994; 17: 307–311.
 28. Luigi P, Chiara FM, 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. of Endocrin.* 2012; 2012: 1–10.
 29. Lumachi F, Camozzi V, et al. Arterial blood pressure, serum calcium and PTH in elderly men with parathyroid tumors and primary hyperparathyroidism // *Anticancer Res.* 2011; 31: 3969–3972.
 30. Lumachi F, Ermani M, et al. Relationship between serum parathyroid hormone, serum calcium and arterial blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism: results of a multivariate analysis // *Eur. J. of Endocrin.* 2002; 146: 643–647.
 31. Kalla A, Krishnamoorthy P, et al. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: results from the National Inpatient Sample // *Int. J. of Cardiol.* 2017; 227: 335–337.
 32. Rydberg E, Birgander M, et al. Effect of successful parathyroidectomy on 24-h ambulatory blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism // *Int. J. of Card.* 2010; 142: 15–21.
 33. Karakose M, Caliskan M, et al. The impact of parathyroidectomy on serum ADAMTS1, ADAMTS4 levels, insulin resistance, and subclinical cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism // *Endocrine* 2017; 55: 283–288.
 34. Nilsson IL, Aberg J, et al. Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism // *Surgery* 2005; 137: 632–638.
 35. Ishay A, Herer P & Luboshitzky R. Effects of successful parathyroidectomy on metabolic cardiovascular risk factors in patients with severe primary hyperparathyroidism // *Endocrine Practice* 2011; 17: 584–590.
 36. Tomaschitz A, Verheyen N, et al. Effect of eplerenone on parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism: results from the EPATH randomized, placebo-controlled trial // *J. of Hypert.* 2016; 34: 1347–1356.
 37. Bilezikian JP, Brandi ML, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2014; 99: 3561–3569.
 38. Feldstein CA, Akopian M, et al. Long-term effects of parathyroidectomy on hypertension prevalence and circadian blood pressure profile in primary hyperparathyroidism // *Clin. and Exp. Hypert.* 2010; 32: 154–158.
 39. Farahnak P, Larfars G, et al. Mild primary hyperparathyroidism: vitamin D deficiency and cardiovascular risk markers // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2011; 296: 2112–2118.
 40. Barletta G, De Feo ML, et al. Cardiovascular effects of parathyroid hormone: a study in healthy subjects and normotensive patients with mild primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2000; 85: 1815–1821.
 41. Bollerslev J, Rosen T, et al. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2009; 94: 2255–2261.
 42. Tuna MM, Calpskan M, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism // *J. of Bone and Mineral Met.* 2016; 34: 331–335.
 43. Yener Ozturk F, Erol S, et al. Patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism may have similar metabolic profile as hypercalcemic patients // *Endocrine J.* 2016; 63: 111–118.
 44. Chen G, Xue Y, et al. Is normocalcemic primary hyperparathyroidism harmful or harmless? // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2015; 100: 2420–2424.
 45. Taylor WH. The prevalence of diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism and among their relatives // *Diab. Med.* 1991; 8: 683–687.
 46. Taylor WH & Khaleeli AA. Prevalence of primary hyperparathyroidism in patients with diabetes mellitus // *Diab. Med.* 1997; 14: 386–389.
 47. Cardenas MG, Vigil KJ, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism // *Endocrine Pract.* 2008; 14: 69–75.
 48. Kumar S, Olukoga AO, et al. Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism // *Clin. Endocrin.* 1994; 40: 47–53.
 49. Stamatelopoulos K, Athanasouli F, et al. Hemodynamic markers and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2014; 99: 2704–2711.
 50. Procopio M, Barale M, et al. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms // *Endocrine* 2014; 47: 581–589.
 51. Sun G, Vasdev S, et al. Altered calcium homeostasis is correlated with abnormalities of fasting serum glucose, insulin resistance, and beta-cell function in the Newfoundland population // *Diabetes* 2005; 54: 3336–3339.
 52. Chiu KC, Chuang LM, et al. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level // *Metabolism* 2000; 49: 1501–1505.
 53. Cvijovic G, Micic D, et al. The effect of parathyroidectomy on insulin sensitivity in patients with primary hyperparathyroidism — an never ending story? // *Exp. and Clin. Endocrin. and Diab.* 2015; 123: 336–341.

54. Tassone F, Procopio M, et al. Insulin resistance is not coupled with defective insulin secretion in primary hyperparathyroidism // *Diab. Med.* 2009; 26: 968–973.
55. Norenstedt S, Pernow Y, et al. Primary hyperparathyroidism and metabolic risk factors, impact of parathyroidectomy and vitamin D supplementation, and results of a randomized double-blind study // *Eur. J. of Endocrin.* 2013; 69: 795–804.
56. Gianotti L, Tassone F, et al. Relationship between insulin sensitivity and bone mineral density in primary hyperparathyroidism // *Clin. Endocrin.* 2014; 81: 350–355.
57. Putnam R, Dhibar DP, et al. Effect of curative parathyroidectomy on insulin resistance // *Ind. J. of Endocrin. and Met.* 2016; 20: 784–789.
58. Almqvist EG, Bondeson AG, et al. Factors influencing insulin sensitivity in patients with mild primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy // *Scand. J. of Clin. and Lab. Invest.* 2012; 72: 92–99.
59. Farahnak P, Larfars G, et al. Mild primary hyperparathyroidism: vitamin D deficiency and cardiovascular risk markers // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2011; 96: 2112–2118.
60. Ayturk S, GURSOY A, et al. Changes in insulin sensitivity and glucose and bone metabolism over time in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2006; 91: 4260–4263.
61. Hagstrom E, Lundgren E, et al. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening // *Eur. J. of Endocrin.* 2006; 155: 33–39.
62. Diri H, Unluhazirci K & Kelestimur F. Investigation of glucose intolerance in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism: 4-year follow-up // *Endocrine* 2014; 47 971–972.
63. Hagstrom E, Michaelsson K, et al. Plasma-parathyroid hormone is associated with subclinical and clinical atherosclerotic disease in 2 community-based cohorts // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2014; 34: 1567–1573.
64. Baykan M, Erem C, et al. Impairment of flow mediated vasodilatation of brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism // *Int. J. of Card. Imaging* 2007; 23: 323–328.
65. Tuna MM, Dogan BA, et al. Impaired endothelial function in patients with mild primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy // *Clin. Endocrin.* 2015; 83: 951–956.
66. Carrelli AL, Walker MD, et al. Endothelial function in mild primary hyperparathyroidism // *Clin. Endocrin.* 2013; 78: 204–209.
67. Dural C, Okoh AK, et al. A pilot study investigating the effect of parathyroidectomy on arterial stiffness and coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism // *Surgery* 2016; 159: 218–224.
68. Rosa J, Raska I Jr, et al. Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy // *Hypert. Res.* 2011; 34: 296–300.
69. Rubin MR, Maurer MS, et al. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2005; 90: 3326–333.
70. Smith JC, Page MD, et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2000; 85: 3515–3519.
71. Schillaci G, Pucci G, et al. Large-artery stiffness: a reversible marker of cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism // *Atherosclerosis* 2011; 218: 96–101.
72. Cansu GB, Yilmaz N, et al. Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism reduces carotid intima-media thickness and arterial stiffness // *Clin. Endocrin.* 2016; 84: 39–47.
73. Grundy SM, Cleeman JJ, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American heart association/national heart, lung, and blood institute scientific statement // *Circulation* 2005; 112: 2735–2752.
74. Tassone F, Gianotti L, et al. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism // *J. of Endocrin. Invest.* 2012; 35: 841–846.
75. Mendoza-Zubieta V, Gonzalez-Villasenor GA, et al. High prevalence of metabolic syndrome in a mestizo group of adult patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) // *BMC Endocrine Disorders* 2015; 15: 16.
76. Han D, Trooskin S & Wang X. Prevalence of cardiovascular risk factors in male and female patients with primary hyperparathyroidism // *J. of Endocrin. Invest.* 2012; 35: 548–552.
77. Luboshitzky R, Chertok-Schaham Y, et al. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism // *J. of Endocrin. Invest.* 2009; 32: 317–321.
78. Delfini E, Petramala L, et al. Circulating leptin and adiponectin levels in patients with primary hyperparathyroidism // *Metabolism* 2007; 56: 30–36.
79. Pepe J, Cipriani C, et al. Adipokines and bone metabolism: an interplay to untangle // *J. of Endocrin. Invest.* 2016; 39: 1359–1361.
80. Farahnak P, Ring M, et al. Cardiac function in mild primary hyperparathyroidism and the outcome after parathyroidectomy // *Eur. J. of Endocrin.* 2010; 163: 461–467.
81. Walker MD, Fleischer JB, et al. Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2010; 95: 2172–2179.
82. Persson A, Bollerslev J, et al. & SIPH Study Group. Effect of surgery on cardiac structure and function in mild primary hyperparathyroidism // *Clin. Endocrin.* 2011; 74: 174–180.
83. Ozdemir D, Kalkan GY, et al. Evaluation of left ventricle functions by tissue doppler, strain, and strain rate echocardiography in patients with primary hyperparathyroidism // *Endocrine* 2014; 47: 609–617.
84. Levy D, Garrison RJ, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study // *New Eng. J. of Med.* 1990; 322: 1561–1566.
85. McMahon DJ, Carrelli A, et al. Effect of parathyroidectomy upon left ventricular mass in primary hyperparathyroidism: a meta-analysis // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2015; 100: 4399–4407.
86. Verheyen N, Meintzer A, et al. Low-grade inflammation and tryptophan-kynurenine pathway activation are associated with adverse cardiac remodeling in primary hyperparathyroidism: the EPATH trial // *Clin. Chem. and Lab. Med.* 2017; 55: 1034–1042.
87. Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, et al. Relationship between bone turnover and left ventricular function in primary hyperparathyroidism: the EPATH trial // *PLoS ONE* 2017; 12: e0173799.
88. Iwata S, Walker MD, et al. Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2012; 97: 132–137.
89. Lind L & Ljunghall S. Serum calcium and the ECG in patients with primary hyperparathyroidism // *J. of Electrocard.* 1994; 27: 99–103.
90. Napolitano C, Bloise R, et al. Sudden cardiac death and genetic ion channelopathies: long QT, Brugada, short QT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and idiopathic ventricular fibrillation // *Circulation* 2012; 125: 2027–2034.
91. Zhang Y, Post WS, et al. QT-interval duration and mortality rate: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arch. of Int. Med.* 2011; 171: 1727–1733.
92. Chang CJ, Chen SA, et al. Ventricular tachycardia in a patient with primary hyperparathyroidism // *Pacing and Clin. Electrophys.* 2000; 23: 534–537.
93. Kiewiet RM, Ponsen HH, et al. Ventricular fibrillation in hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism // *Nether. J. of Med.* 2004; 62: 94–96.
94. Pepe J, Curione M, et al. Arrhythmias in primary hyperparathyroidism evaluated by exercise test // *Eur. J. of Clin. Invest.* 2013; 43: 208–214.
95. Pepe J, Curione M, et al. Parathyroidectomy eliminates arrhythmic risk in primary hyperparathyroidism, as evaluated by exercise test // *Eur. J. of Endocrin.* 2013; 169: 255–261.
96. Birgander M, Juul-Moller S, et al. Adrenergic and cardiac dysfunction in primary hyperparathyroidism // *Clin. Endocrin.* 2012; 76: 189–195.
97. Curione M, Letizia C, et al. Increased risk of cardiac death in primary hyperparathyroidism: what is a role of electrical instability? // *Int. J. of Card.* 2007; 121: 200–202.
98. Curione M, Amato S, et al. Parathyroidectomy erases increased myocardial electrical vulnerability in patients with primary hyperparathyroidism. // *Int. J. of Card.* 2010; 141: 201–202.
99. Nuzzo V, Tauchmanova L, et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism // *Eur. J. of Endocrin.* 2002; 147: 453–459.
100. Walker MD, Fleischer J, et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2009; 94 3849–3856.

101. Fallo F, Camporese G, et al. Ultrasound evaluation of carotid artery in primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2003; 88: 2096–2099.
102. Kosch M, Hausberg M, et al. Studies on flow-mediated vasodilation and intima-media thickness of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism // *Am. J. of Hypert.* 2000; 13: 759–764.
103. Kosch M, Hausberg M, et al. Arterial distensibility and pulse wave velocity in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy // *Clin. Nephrol.* 2001; 55: 303–308.
104. Lumachi F, Ermani M, et al. Intima-media thickness measurement of the carotid artery in patients with primary hyperparathyroidism. A prospective case-control study and long-term follow-up // *In Vivo* 2006; 20: 887–890.
105. Ring M, Farahnak P, et al. Arterial structure and function in mild primary hyperparathyroidism is not directly related to parathyroid hormone, calcium, or vitamin D // *PLoS ONE* 2012; 7: e39519.
106. Walker MD, Rundek T, et al. Effect of parathyroidectomy on subclinical cardiovascular disease in mild primary hyperparathyroidism // *Eur. J. of Endocrin.* 2012; 167: 277–285.
107. Pepe J, Diacinti D, et al. High prevalence of abdominal aortic calcification in patients with primary hyperparathyroidism as evaluated by Kauppila score // *Eur. J. of Endocrin.* 2016; 175: 95–100.
108. Streeten EA, Munir K, et al. Coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism in comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis // *Endocrine Practice* 2008; 14: 155–161.
109. Osto E, Fallo F, et al. Coronary microvascular dysfunction induced by primary hyperparathyroidism is restored after parathyroidectomy // *Circulation* 2012; 126: 1031–1039.
110. Marini C, Giusti M, et al. Reduced coronary flow reserve in patients with primary hyperparathyroidism: a study by G-SPECT myocardial perfusion imaging // *Eur. J. of Nuclear Med. Molecular Imaging* 2010; 37: 2256–2263.
111. Dural C, Okoh AK, et al. A pilot study investigating the effect of parathyroidectomy on arterial stiffness and coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism // *Surgery* 2016; 159: 218–224.
112. Kepez A, Harmanci A, et al. Evaluation of subclinical coronary atherosclerosis in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism patients // *Int. J. of Cardio. Imag.* 2009; 25: 187–193.
113. Clifton-Bligh PB, Nery ML, et al. Mortality associated with primary hyperparathyroidism // *Bone* 2015; 74: 121–124.
114. Yu N, Donnan PT, et al. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS) // *Clin. Endocrin.* 2010; 73: 30–34.
115. Wermers RA, Khosla S, et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population based study // *Am. J. of Med.* 1998; 104: 115–122.
116. Soreide JA, van Heerden JA, et al. Survival after surgical treatment for primary hyperparathyroidism // *Surgery* 1997; 122: 1117–1123.
117. Yu N, Leese GP & Donnan PT. What predicts adverse outcomes in untreated primary hyperparathyroidism? The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS) // *Clin. Endocrin.* 2013; 79: 27–34.
118. van Ballegooijen AJ, Reinders I, et al. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // *Am. Heart J.* 2013; 165: 655–664.
119. Walker MD, Rubin M & Silverberg SJ. Nontraditional manifestations of primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Densitometry* 2013; 16: 40–47.
120. De Lucia F, Minisola S, et al. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism // *J. of Endocrin. Invest.* 2013; 36: 123–126.
121. Minisola S, Pepe J, et al. Explaining geographical variation in the presentation of primary hyperparathyroidism // *Lancet Diab. and Endocrin.* 2016; 4: 641–643.
122. Hu S, Cai X, et al. Impact of ethnic background on clinical characteristics and cardiovascular risk factors among patients with primary hyperparathyroidism // *Endocrine Pract.* 2016; 22: 323–327.
123. Pepe J, Cipriani C, et al. Sporadic and hereditary primary hyperparathyroidism // *J. of Endocrin. Invest.* 2011; 34: 40–44.
124. Eller-Vainicher C, Chiodini I, et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity // *J. of Bone and Min.Res.* 2009; 24: 1404–1410.
125. Cipriani C, Biamonte F, et al. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2015; 100: 1309–1315.