

原发性甲状旁腺功能亢进症对心血管系统影响的相关研究进展

艾丽斐然·艾克帕尔¹, 郭艳英^{2*}

¹新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院内分泌科, 新疆糖尿病临床医学研究中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月22日; 发布日期: 2024年3月29日

摘要

原发性甲状旁腺功能亢进症是累及全身多个系统的内分泌疾病, 通过甲状旁腺激素与钙离子的作用, 原发性甲状旁腺功能亢进症除了对经典靶器官(骨骼及肾脏)的损害, 对心血管疾病也有一定的损害, 并可能导致发生心血管不良事件, 且与死亡率也有相关性。本综述也探讨了关于PTX术后对心血管疾病的改善程度, 但改善程度结果不一致。故为了今后原发性甲状旁腺功能亢进症导致的心血管疾病需要临床医生在工作中引起重视, 现就原发性甲状旁腺功能亢进症的流行病学、发病机制及治疗方法进行综述, 旨在为原发性甲状旁腺功能亢进症对心血管系统的影响提供理论依据。

关键词

原发性甲状旁腺功能亢进症, 心血管疾病, 甲状旁腺激素, 钙离子

Research Progress on the Effect of Primary Hyperparathyroidism on Cardiovascular System

Ailifeiran Aikepaer¹, Yanying Guo^{2*}

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Xinjiang Diabetes Clinical Medical Research Center, Department of Endocrinology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 22nd, 2024; published: Mar. 29th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 艾丽斐然·艾克帕尔, 郭艳英. 原发性甲状旁腺功能亢进症对心血管系统影响的相关研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1942-1948. DOI: 10.12677/acm.2024.143927

Abstract

Primary hyperparathyroidism is an endocrine disease involving many systems of the whole body. Through the action of parathyroid hormone and calcium ion, primary hyperparathyroidism not only damages the classical target organs (bones and kidneys), but also has certain damage to cardiovascular disease, and may lead to cardiovascular adverse events, and is also related to mortality. This review also discusses the degree of improvement of cardiovascular disease after PTX, but the results are not consistent. Therefore, in order to pay attention to the cardiovascular disease caused by primary hyperparathyroidism in the future, the epidemiology, pathogenesis and treatment of primary hyperparathyroidism are reviewed in order to provide theoretical basis for the effect of primary hyperparathyroidism on cardiovascular system.

Keywords

Primary Hyperparathyroidism, Cardiovascular Disease, Parathyroid Hormone, Calcium Ion

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性甲状旁腺功能亢进症(primary hyperparathyroidism, PHPT)是一种钙稳态水平失调的疾病,是除糖尿病和甲状腺疾病之外的最常见的内分泌疾病,由于甲状旁腺本身病变(如增生或肿瘤)引起的甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)分泌过多,从而使血钙升高、血磷降低,并可累及全身多个系统[1]。PTH是钙离子的主要调节因子,是钙稳态的中心,PTH作为一种重要的内分泌激素,其主要功能在于调节骨骼系统和肾脏的代谢过程[2]。然而,近年来的研究发现,PTH的作用并不局限于这两个系统,它还具有非经典的靶器官,包括心脏、脂肪组织、动脉血管和肾上腺等[2],PTH的增加可导致严重的心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)的发生,且有研究表明PTH与心血管事件和死亡率有关[3],PTH可通过扩血管来调整血压与新陈代谢而参与多种CVD的发生发展(如糖代谢、动脉粥样硬化、代谢综合征等)[4]。国内目前尚缺乏关于PHPT发病率或患病率的数据,根据国外相关研究,PHPT的患病率可达1/500~1000,其中女性患者占比较高,约占3/4。近年来,PHPT的心血管代谢特点已成为研究热点,但关于部分心血管疾病的改善情况的研究成果并不一致,故本文将对PHPT患者的心血管疾病的研究进展进行综述,为临床实践提供有益参考。

2. 甲状旁腺激素对心血管系统的影响机制

2.1. PTH对心肌细胞的作用

首先,PTH可以作用于心肌细胞的L型钙离子通道,使钙离子进入细胞内,从而影响心脏收缩,这一过程可能导致心肌细胞的凋亡[5]。然而,PTH和钙离子的作用不仅限于心肌细胞,它们还可以影响血管平滑肌细胞和内皮细胞。PTH可使血管平滑肌细胞内的环磷酸腺苷(cyclic Adenosine monophosphate, cAMP)的生成增加,使钙离子内流减少后导致血管扩张;血管内皮细胞也有PTH的参与,受体晚期糖基化终产物(receptor for advanced glycation endproduct, RAGE)和白介素6[6],可促进动脉粥样硬化和炎症参

数的表达。

2.2. 钙离子对心血管的影响

以上说明了 PTH 通过调节钙离子的稳态对心肌细胞、血管平滑肌细胞及血管内皮细胞进行一定的影响作用,但钙离子自身对心血管也产生一定的影响作用,并且在 2018 年的一项研究[7]中提出血钙水平与心脑血管疾病的发生发展有一定的联系。有研究[8]认为由于血管平滑肌细胞内钙离子增多,使血管的收缩性增强而导致高血压的发生,但目前对于血钙水平与血压之间的联系的研究结果不一致,有一些可能的影响机制。在正常情况下,钙离子通过钙泵和钠钙交换体(sodium-calcium exchanger, NCX)跨膜转运,维持血管平滑肌细胞内钙离子浓度的稳定。当血压升高时,NCX 的活性发生变化,导致钙离子反向转运,使细胞内钙离子浓度增加,这种钙离子内流增加会提高细胞膜通透性,就会引起血管收缩,使血压升高[9]。另一方面,血管内皮细胞分泌的一氧化氮(nitric oxide, NO)在调节血压中起到关键作用,NO 可激活可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, SGC),致使细胞内环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的浓度显著增加,cGMP 依赖的蛋白激酶通过抑制细胞钙离子内流,减少肌球蛋白和肌球蛋白结合,从而实现血管平滑肌舒张,达到降压目的[10]。

除了对血压有不同机制的影响外,也有许多研究认为血钙水平与冠心病存在一定正相关性,这种关联可能与血管钙化有关。血管钙化是一种病理过程,目前血管钙化发生机制包括钙磷代谢紊乱、血管平滑肌细胞成骨样表型转化学说及血管钙化调节因子失衡等[11],通过这些机制目前可以被证明细胞外钙和磷高酸盐水平能够影响血管平滑肌细胞的表型转化,最终促进血管钙化,血管钙化导致血管弹性降低,引起血流动力学改变,从而导致动脉硬化。除此之外,近年来认为 PTH 与肾素-血管紧张素-醛固酮系统也存在着一定的关系[12],对心血管系统也有直接的影响;多数研究表明,PTH 与醛固酮可相互作用,而这种相互作用可能对心血管系统产生一定的损害。

3. PHPT 发生心血管疾病的特点

虽然 PTH 的经典靶器官是骨骼及肾脏,但 PTH 与钙离子可作用于心肌细胞、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMCs)及血管内皮细胞,对我们的心血管系统也有一定的影响,且这种影响不容小觑。PHPT 对心血管疾病的影响中,最为代表性的疾病可能是高血压,多数研究表明,PHPT 患者高血压患病率高,约为 40%~60% [13],其潜在的发生机制与我们上述讲的机制相关,但是确切的机制与因果关系目前尚不清楚。

3.1. PHPT 患者冠状动脉粥样硬化的风险

心血管系统中,血管结构和功能损伤与 PHPT 有一定的联系,这种损害可能会导致动脉粥样硬化的发生。PTH 水平的慢性升高导致内皮细胞血管活性特性的损害,导致 VSMCs 的增殖和收缩[14],并通过体外[15]的 VSMCs 产生胶原,而这些作用会促进动脉粥样硬化[16]。冠状动脉钙化(coronary artery calcification, CAC)作为一种动脉粥样硬化的标志性指标,其在临床诊断中具有重要意义;CAC 的程度与冠状动脉疾病的严重程度呈正相关关系。一项研究显示[17],PHPT 患者的 CAC 阳性评分明显高于对照组;无症状和轻度钙化正常 PHPT 患者 CAC 评分平均值显著升高。

3.2. PHPT 患者血脂异常的风险

有研究表示在 PHPT 患者中存在血脂异常情况,在这部分人群中发现总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和甘油三酯水平增加,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平减少[18]。说明 PHPT 也与血脂异常的患病率的增加相关。

3.3. PHPT 患者发生代谢综合征的风险

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是一组与肥胖相关的心血管危险因素,其中包括腹部肥胖、动脉粥样硬化性血脂异常、高血压和糖耐量受损[19];多项研究已经证实,MS的存在增加了普通人群患心血管疾病的风险,在此研究中无症状 PHPT 患者中 MS 的频率甚至高于有症状和高危无症状形式[20]。还有研究表明,正常钙 PHPT 患者 MS 患病率与高钙性 PHPT 患者相似,与对照组相比无差异[21]。因此在无症状的 PHPT 患者或轻度 PHPT 患者及症状性的 PHPT 患者对 MS 的患病率也存在着一定争议,有待继续研究。

因此我们可以了解到 PHPT 患者发生心血管疾病而引起的损害也是很严重的,几乎每项研究都说明了 PHPT 患者有较高的 CVD 发病率和死亡率,并且认为高钙血症可能与心血管死亡相关;在 Reid [22] 等人进行的一项荟萃分析中,说明了血清钙与血管疾病和死亡的高风险相关;而在最近有一项 106,774 人的研究[23],该研究表示:在 9.2 年的中位随访中,4932 人被诊断为心肌梗死或缺血性卒中,发生率约为 4.6%,与参考区间内血浆离子钙患者相比,高钙血症与心肌梗死的亚分布危险比为 1.67 (95% CI: 1.05~2.67),缺血性中风为 1.28 (0.81~2.02);说明高血浆离子钙与心肌梗死和缺血性卒中呈高相关性。我们可以了解到高钙血症对心血管不良事件的发生风险有一定的意义,那么在 PHPT 患者中不同钙离子水平对心脑血管疾病的发生风险方面可能还需要进一步研究分析。

4. PHPT 的治疗

4.1. 手术治疗

指南中提出,PHPT 的首选治疗方法仍是手术治疗——甲状旁腺切除术(Parathyroidectomy, PTX),手术指证包括:(1)有症状的 PHPT 的患者;(2)伴有其他部位的损害的无症状的 PHPT 及以下情况之一者:血钙高于正常上限 0.25 mmol/L (1 mg/dL)的高钙血症;肾功能不全(肌酐清除率低于 60 ml/min);骨密度值 T 值 < -2.5,和(或)出现脆性骨折;年龄小于 50 岁;无法接受常规随访的;(3)无手术禁忌证,病灶定位明确者;但目前的指南没有将心血管危险因素作为 PTX 的适应症。

4.2. 非手术治疗方案

对于无法行手术的患者,可以进行非手术治疗,即药物治疗,如双膦酸盐、地舒单抗、雌激素疗法(hormone replacement therapy, HRT)及选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs)、西那卡塞等[24];双膦酸盐能够抑制骨吸收,减少骨丢失,还可以增加 PHPT 患者的骨密度;HRT 已被证明可以改善无症状 PHPT 的绝经后妇女的骨密度、抑制骨转换并减少钙尿[25];SERMs 也被研究作为治疗绝经后妇女无症状 PHPT 的一种可能的选择,但 PTH 和尿钙水平均似乎无明显变化[26]。西那卡塞:是一种拟钙剂,可钙敏感受体(calcium sensing receptor, CaSR)结合降低血清钙和甲状旁腺激素水平[27],在治疗中应注意监测血钙水平,但其对骨密度无显著影响。

4.3. PTX 术后对血压的影响

我们知道 PHPT 患者的唯一明确的治疗方法还是 PTX,接下来我们一起探讨关于 PTX 后对于心血管疾病的影响。高血压在 PHPT 患者中很常见,而因 PHPT 导致的高血压是不可逆的,但一些研究的结果,包括两项测量动态血压的研究,已经证明了 PTX 后血压的降低[2]。有研究表明[28],PTX 术后对血压无明显影响;而与此有争议的另一项研究表明[29],在一项包含 2380 例 PHPT 患者的研究中,结果显示,研究人员发现接受 PTX 的患者手术后平均动脉压明显降低,同时对降压药物的用量也相应减少;目前 PTX 术后对血压的影响还是存在一定的争议,未来可能还需要继续进一步研究 PTX 术后的血压变化。

4.4. PTX 术后对血脂的影响

PHPT 对血脂也有一定的影响, 对于 PTX 术后的研究中, 4 项前瞻性研究中, 即使在排除了降脂药物[30]的患者, PTX 后 3 个月、6 个月[31] [32]和 1 年[32] [33]的总胆固醇、HDL-C、LDL-C 或甘油三酯水平没有显著下降。在轻度 PHPT 患者的 PTX 术后结果也存在着一定矛盾, 在一些观察性研究[18] [34] [35], 报道了总胆固醇、LDL-C (包括服用降脂药物的患者)和甘油三酯水平降低, 而 HDL-C 水平升高; 另外在一项随机试验, 包括 61 例手术患者和 58 例非手术轻度 PHPT 患者, 显示手术患者的 HDL-C 水平升高, 对照组 PTX 后 5 年组间无显著差异[36]。在一项随机对照试验中[30], 随访非手术 PHPT 患者总胆固醇水平较手术患者升高, 这提示手术对 PHPT 患者而导致的血脂异常恶化可能有保护作用。综上所述, 这些数据表明, 手术似乎对 PHPT 患者的血脂异常有边际影响, 对轻度 PHPT 患者通过升高 HDL-C 水平来改善血脂异常。未来还需要更多的研究来更好地了解 PTX 对轻度 PHPT 患者血脂异常的影响。

4.5. PTX 术后对动脉粥样硬化的影响

对于发生动脉粥样硬化的 PHPT 患者, 在 2 项全是女性人群前瞻性研究中, PTX 后和 PTX 后 6 个月脉搏波传导速度(pulse Wave Velocity, PWV)下降[37]。血流介导的血管舒张(flow mediated dilation, FMD)是内皮功能的标志, 通过多普勒超声测量, 被定义为血流增加后动脉直径的变化, FMD 在 PHPT 和轻度 PHPT 患者中降低, 与血清甲状旁腺激素和钙水平呈负相关[16]。还有 3 项前瞻性试验[38] [39]中, PTX 改善了经典和轻度 PHPT 患者术后 6 个月的 FMD。代谢综合征包括很多种危险因素, 因此在 PTX 术成功后, 通过 PTH 水平的降低, 使血压、空腹血糖、血清甘油三酯和胆固醇也降低, 而代谢综合征的百分比也同样有所降低[33]。

总之, 对于 PHPT 患者, PTX 术后对心血管系统的影响可能有所不同, 目前还存在一定的争议, 有待我们未来进一步研究分析。对于 PHPT 患者 PTX 术后影响情况也许与术前数值也有所影响, 也是我们对未来进一步研究的方向; 同时, 对于轻度、高钙型及正常钙 PHPT 的 PTX 术后对心血管系统的影响也是我们所需要的考虑的。

5. 小结

PHPT 是影响全身多个系统的一种内分泌疾病, 是由 PTH 与钙离子共同调控。由于高钙血症和 PTH 的影响, 除了对经典的靶器官影响(骨骼及肾脏), 还对心血管系统也有很大程度上的危害; 高钙型的 PHPT 在临床下的心血管表现的风险增加相关, 而其他钙离子水平的 PHPT 对心血管系统的影响也不一致, 同时高钙可导致心血管不良事件的发生, 未来可继续研究不同钙离子水平 PHPT 对心血管不良事件的发生是否有同样的影响。因此, 未来需引起临床医生对于 PHPT 患者对心血管系统的重视, 同时, 关注 PHPT 患者的综合管理, 防止未来发生心血管疾病的风险增加。

参考文献

- [1] Zhu, C.Y., Sturgeon, C. and Yeh, M.W. (2020) Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA*, **323**, 1186-1187. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0538>
- [2] Nilsson, I.L. (2019) Primary Hyperparathyroidism: Should Surgery Be Performed on All Patients? Current Evidence and Residual Uncertainties. *Journal of Internal Medicine*, **285**, 149-164. <https://doi.org/10.1111/joim.12840>
- [3] Hagström, E., Hellman, P., Larsson, T.E., et al. (2009) Plasma Parathyroid Hormone and the Risk of Cardiovascular Mortality in the Community. *Circulation*, **119**, 2765-2771. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808733>
- [4] Pepe, J., Cipriani, C., Sonato, C., et al. (2017) Cardiovascular Manifestations of Primary Hyperparathyroidism: A Narrative Review. *European Journal of Endocrinology*, **177**, R297-R308. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0485>
- [5] Fujii, H. (2018) Association between Parathyroid Hormone and Cardiovascular Disease. *Therapeutic Apheresis and*

- Dialysis*, **22**, 236-241. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12679>
- [6] 何春华, 王金芳, 王清国. 原发性甲状旁腺功能亢进症患者的心血管风险研究进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(33): 4287-4292.
 - [7] Deshmukh, H., Barker, E., Anbarasan, T., *et al.* (2018) Calcium Channel Blockers Are Associated with Improved Survival and Lower Cardiovascular Mortality in Patients with Renovascular Disease. *Cardiovascular Therapeutics*, **36**, e12474. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12474>
 - [8] Touyz, R.M., Alves-Lopes, R., Rios, F.J., *et al.* (2018) Vascular Smooth Muscle Contraction in Hypertension. *Cardiovascular Research*, **114**, 529-539. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy023>
 - [9] 梁美云, 冯正平. 钙与心脑血管疾病的关系及其作用机制[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(2): 177-183.
 - [10] 于凤至, 孙朋, 刘淑卉. G 蛋白偶联受体在运动调控动脉舒张过程中的机制[J]. 中国体育科技, 2021, 57(10): 79-88.
 - [11] Kurabayashi, M. (2019) Molecular Mechanism of Vascular Calcification. *Clinical Calcium*, **29**, 157-163.
 - [12] 魏伟荣, 华山, 吴克勤, 等. 血清甲状旁腺激素对老年高血压患者心脏舒张功能的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(2): 191-194.
 - [13] Fisher, S.B. and Perrier, N.D. (2020) Primary Hyperparathyroidism and Hypertension. *Gland Surgery*, **9**, 142-149. <https://doi.org/10.21037/gs.2019.10.21>
 - [14] Osto, E., Fallo, F., Pelizzo, M.R., *et al.* (2012) Coronary Microvascular Dysfunction Induced by Primary Hyperparathyroidism Is Restored after Parathyroidectomy. *Circulation*, **126**, 1031-1039. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.081307>
 - [15] 李晨, 李蓉, 李立. 动脉粥样硬化研究: 缘起、观点及发展趋势[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4934-4950.
 - [16] Frey, S., Mirallié, É., Cariou, B. and Blanchard, C. (2021) Impact of Parathyroidectomy on Cardiovascular Risk in Primary Hyperparathyroidism: A Narrative Review. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, **31**, 981-996. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.12.029>
 - [17] Koubaity, O., Mandry, D., Nguyen-Thi, P.L., *et al.* (2020) Coronary Artery Disease Is More Severe in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Surgery*, **167**, 149-154. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.05.094>
 - [18] Beysel, S., Caliskan, M., Kizilgul, M., *et al.* (2019) Parathyroidectomy Improves Cardiovascular Risk Factors in Normocalcemic and Hypercalcemic Primary Hyperparathyroidism. *BMC Cardiovascular Disorders*, **19**, Article No. 106. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1093-4>
 - [19] Kim, H.L., Chung, J., Kim, K.J., *et al.* (2022) Lifestyle Modification in the Management of Metabolic Syndrome: Statement from Korean Society of CardioMetabolic Syndrome (KSCMS). *Korean Circulation Journal*, **52**, 93-109. <https://doi.org/10.4070/kcj.2021.0328>
 - [20] Procopio, M., Barale, M., Bertaina, S., *et al.* (2014) Cardiovascular Risk and Metabolic Syndrome in Primary Hyperparathyroidism and Their Correlation to Different Clinical Forms. *Endocrine*, **47**, 581-589. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0091-z>
 - [21] YenerOzturk, F., Erol, S., Canat, M.M., *et al.* (2016) Patients with Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism May Have Similar Metabolic Profile as Hypercalcemic Patients. *Endocrine Journal*, **63**, 111-118. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ15-0392>
 - [22] Reid, I.R., Gamble, G.D. and Bolland, M.J. (2016) Circulating Calcium Concentrations, Vascular Disease and Mortality: A Systematic Review. *Journal of Internal Medicine*, **279**, 524-540. <https://doi.org/10.1111/joim.12464>
 - [23] Kobylecki, C.J., Nordestgaard, B.G. and Afzal, S. (2021) Plasma Ionized Calcium and Risk of Cardiovascular Disease: 106 774 Individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clinical Chemistry*, **67**, 265-275. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa245>
 - [24] Bandeira, F., De Moura Nóbrega, J., De Oliveira, L.B., *et al.* (2022) Medical Management of Primary Hyperparathyroidism. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, **66**, 689-693. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000558>
 - [25] Orr-Walker, B.J., Evans, M.C., Clearwater, J.M., *et al.* (2000) Effects of Hormone Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Primary Hyperparathyroidism: Four-Year Follow-Up and Comparison with Healthy Postmenopausal Women. *Archives of Internal Medicine*, **160**, 2161-2166. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.14.2161>
 - [26] Rubin, M.R., Lee, K.H., McMahon, D.J. and Silverberg, S.J. (2003) Raloxifene Lowers Serum Calcium and Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women with Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **88**, 1174-1178. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020667>
 - [27] ACTIVE 研究工作组. 西那卡塞治疗中国维持性血液透析继发性甲状旁腺功能亢进的多中心临床研究(ACTIVE)

- 方案[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2020, 29(5): 478-483.
- [28] Rydberg, E., Birgander, M., Bondeson, A.G., *et al.* (2010) Effect of Successful Parathyroidectomy on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *International Journal of Cardiology*, **142**, 15-21. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.12.027>
 - [29] Graff-Baker, A.N., Bridges, L.T., Chen, Q., *et al.* (2020) Parathyroidectomy for Patients with Primary Hyperparathyroidism and Associations with Hypertension. *JAMA Surgery*, **155**, 32-39. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.3950>
 - [30] Ejlsmark-Svensson, H., Rolighed, L. and Rejnmark, L. (2019) Effect of Parathyroidectomy on Cardiovascular Risk Factors in Primary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **104**, 3223-3232. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02456>
 - [31] Karakose, M., Caliskan, M., Arslan, M.S., *et al.* (2017) The Impact of Parathyroidectomy on Serum ADAMTS1, ADAMTS4 Levels, Insulin Resistance, and Subclinical Cardiovascular Disease in Primary Hyperparathyroidism. *Endocrine*, **55**, 283-288. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1175-3>
 - [32] Norenstedt, S., Pernow, Y., Brismar, K., *et al.* (2013) Primary Hyperparathyroidism and Metabolic Risk Factors, Impact of Parathyroidectomy and Vitamin D Supplementation, and Results of A Randomized Double-Blind Study. *European Journal of Endocrinology*, **169**, 795-804. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0547>
 - [33] Luigi, P., Chiara, F.M., Laura, Z., *et al.* (2012) Arterial Hypertension, Metabolic Syndrome and Subclinical Cardiovascular Organ Damage in Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism before and after Parathyroidectomy: Preliminary Results. *International Journal of Endocrinology*, **2012**, Article ID: 408295. <https://doi.org/10.1155/2012/408295>
 - [34] Farahnak, P., Lärfaars, G., Sten-Linder, M. and Nilsson, I.L. (2011) Mild Primary Hyperparathyroidism: Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Risk Markers. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **96**, 2112-2118. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0238>
 - [35] Hagström, E., Lundgren, E., Lithell, H., *et al.* (2002) Normalized Dyslipidaemia after Parathyroidectomy in Mild Primary Hyperparathyroidism: Population-Based Study over Five Years. *Clinical Endocrinology*, **56**, 253-260. <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.2001.01468.x>
 - [36] Godang, K., Lundstam, K., Mollerup, C., *et al.* (2018) The Effect of Surgery on Fat Mass, Lipid and Glucose Metabolism in Mild Primary Hyperparathyroidism. *Endocrine Connections*, **7**, 941-948. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0259>
 - [37] Schillaci, G., Pucci, G., Pirro, M., *et al.* (2011) Large-Artery Stiffness: A Reversible Marker of Cardiovascular Risk in Primary Hyperparathyroidism. *Atherosclerosis*, **218**, 96-101. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.010>
 - [38] Tuna, M.M., Doğan, B.A., Arduç, A., *et al.* (2015) Impaired Endothelial Function in Patients with Mild Primary Hyperparathyroidism Improves after Parathyroidectomy. *Clinical Endocrinology*, **83**, 951-956. <https://doi.org/10.1111/cen.12666>
 - [39] Ekmekci, A., Abaci, N., Colak Ozbey, N., *et al.* (2009) Endothelial Function and Endothelial Nitric Oxide Synthase Intron 4a/B Polymorphism in Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation*, **32**, 611-616. <https://doi.org/10.1007/BF03346518>