

## Associação de PTH e espessura carotídea em pacientes com falência renal crônica e hiperparatireoidismo secundário

Association of PTH and carotid thickness in patients with chronic kidney failure and secondary hyperparathyroidism

### Autores

André Falcão Pedrosa Costa<sup>1</sup>

Felipe Barufaldi<sup>1</sup>

Marcelo Augusto Duarte Silveira<sup>1</sup>

Vitorino Modesto dos Santos<sup>2</sup>

Pedro de Lemos Menezes<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas.

<sup>2</sup> Hospital das Forças Armadas e Universidade Católica de Brasília.

<sup>3</sup> Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas.

Data de submissão: 17/04/2013.

Data de aprovação: 03/11/2013.

### Correspondência para:

Vitorino Modesto dos Santos.  
Hospital das Forças Armadas.  
Estrada do Contorno do Bosque s/nº, Cruzeiro Novo, Brasília, DF, Brasil. CEP: 70658-900.  
E-mail: vitorinomodesto@gmail.com

Bolsa de Iniciação Científica da Fundação de Amparo à Pesquisa de Alagoas - FAPEAL.

DOI: 10.5935/0101-2800.20140045

### RESUMO

**Introdução:** Doenças cardiovasculares (DCVs) são as principais causas de mortalidade em pacientes portadores de falência renal crônica (FRC). Diversos fatores de risco estão envolvidos na patogênese e são classificados em tradicionais - que afetam a população em geral; e não tradicionais - que são peculiares aos pacientes renais crônicos. Hiperparatireoidismo secundário, um fator não tradicional e comum na FRC, causa aumento da taxa de reabsorção óssea e mobilização do cálcio e do fósforo. À medida que o produto cálcio x fósforo aumenta, a solubilidade desse par iônico pode ser excedida e ocorrer deposição de fosfato de cálcio nos tecidos cardiovasculares (denominada calcificação metastática). **Objetivo:** Verificar possível relação entre a espessura da artéria carótida primitiva e os níveis de PTH em pacientes com FRC. **Métodos:** Foram realizados exames ultrassonográficos com Doppler para medir a espessura da artéria carótida e avaliar possíveis correlações entre diferentes elevações nos níveis séricos do PTH, distúrbios minerais e fatores de risco tradicionais e as alterações encontradas na carótida de portadores de FRC dialítica e hiperparatireoidismo secundário. **Resultados:** Foi observada diferença no nível de colesterol e na idade dos pacientes que apresentavam sinais de calcificação arterial. Também foi detectada relação significativa entre os níveis de PTH e a espessura da parede da carótida ( $r=0,31; p=0,03$ ). **Conclusão:** Dados desse estudo mostraram possível concomitância de fatores tradicionais e os relacionados com a FRC na gênese das DCVs na uremia.

**Palavras-chave:** artéria carótida primitiva; cardiopatias; falência renal crônica; hiperparatireoidismo secundário.

### ABSTRACT

**Introduction:** Cardiovascular diseases (CVDs) are the leading cause of death in terminal patients with chronic kidney failure (CKF). Diverse risk factors are involved in the pathogenesis, and are classified as traditional, which affect the general population; and non-traditional, which are peculiar to patients with CKF. Secondary hyperparathyroidism, a non-traditional and common factor in CKF, can cause an increased rate of bone absorption with mobilization of calcium and phosphorus. If the product of calcium x phosphorus is increased, the solubility of this ionic pair may be exceeded and deposition of calcium phosphate in cardiac and vascular tissues occur (called metastatic calcification). **Objective:** To verify eventual relationship between the thickness of the common carotid artery and the levels of PTH in patients with CKF. **Methods:** Evaluations by Doppler ultrasonography were performed to measure the width of the carotid artery wall and to search for possible correlations between different values of PTH serum levels, mineral disturbances and traditional risk factors in the carotid changes found in individuals with dialytic CKF and secondary hyperparathyroidism. **Results:** Differences in the cholesterol level and age were observed in patients with signals of arterial calcification. A significant relationship was also observed between the PTH serum levels and the carotid artery wall thickness ( $r=0.31, p=0.03$ ). **Conclusion:** Data from this study show the possible concomitance of traditional factors and factors related to CKF in the genesis of CVDs in uremia.

**Keywords:** carotid artery, common; heart diseases; hyperparathyroidism, secondary; kidney failure, chronic.

## INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular é a principal causa de morbidade e mortalidade nos pacientes portadores de falência renal crônica (FRC). Esses pacientes são mais suscetíveis às doenças cardiovasculares por apresentarem os fatores de risco tradicionais (hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, dislipidemia, e tabagismo) e os chamados fatores de risco não tradicionais, aqueles decorrentes da FRC (anemia, estresse oxidativo, microalbuminúria, e hiperparatireoidismo).<sup>1</sup> O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é uma complicação frequente nos pacientes com FRC e contribui para a alta taxa de morbidade encontrada nessa população.<sup>2</sup> Três fatores inter-relacionados: a hipocalcemia, o déficit de calcitriol (metabólito ativo da vitamina D) e a hiperfosfatemia têm papel na patogênese. O aumento do fósforo ocasiona um efeito dramático no desenvolvimento do HPTS de pacientes com doença renal crônica (DRC) avançada, por interferir diretamente na fisiologia das paratireoides.<sup>3</sup> Alterações do metabolismo da vitamina D são correlacionadas a diversas alterações orgânicas e são particularmente prevalentes na FRC.<sup>4</sup> Em muitos pacientes, existe a combinação de uma sobrecarga de cálcio (advinda da hemodiálise ou de medicamentos) com hiperfosfatemia. Nessa situação, pode ocorrer calcificação pela deposição de fosfato de cálcio nos tecidos cardíacos e vasculares.<sup>5</sup>

O ecocardiograma e o eletrocardiograma são exames úteis na avaliação da DCV dos urêmicos.<sup>6</sup> Já a ultrassonografia com Doppler permite estudar a estrutura e funções das artérias em humanos. Assim, aumento da espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum está relacionada aos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, prediz a probabilidade de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares em certas populações, e prediz a gravidade e a extensão da doença coronariana.<sup>7</sup>

Duprez *et al.*<sup>8</sup> recentemente demonstraram uma correlação significativa entre os níveis do hormônio paratireoideiano e a capacidade de distensão da artéria carótida comum em pacientes hipertensos essenciais. Entretanto, são escassos os estudos clínicos que avaliaram o papel do hiperparatireoidismo sobre as funções do sistema arterial na insuficiência renal crônica.

O presente estudo se propõe a observar possíveis correlações dos níveis elevados do PTH e de outras alterações do metabolismo mineral, e também de fatores de risco tradicionais da doença cardiovascular, sobre as propriedades da parede da artéria carótida comum, em pacientes submetidos à hemodiálise.

## MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo retrospectivo foi realizado na Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas com financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa de Alagoas. Foram selecionados, dentro das normas vigentes de protocolos de pesquisa (Protocolo CEP 297/2005) envolvendo seres humanos, pacientes portadores de FRC, em tratamento dialítico, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 65 anos, distribuídos em dois grupos. Grupo 1: pacientes com PTH menor ou igual a 200 pg/ml e Grupo 2: pacientes com PTH acima de 500 pg/ml. Os dois grupos comparados foram divididos pelo nível de PTH abaixo de 200 pg/ml e acima de 500 pg/ml com base no estudo de Gu *et al.*<sup>9</sup> que encontraram alterações mais significativas nos subgrupos de pacientes em hemodiálise e com hiperparatireoidismo secundário apresentando dosagens do hormônio entre aqueles limites.

O método usado para medida do PTH intacto no soro foi o de quimioluminescência, com o kit IMMULITE® 2000 Intact PTH, DPC® (normal: 7-53 pg/ml). Foram excluídos do estudo os pacientes diabéticos, com doença hepática, com infecção ativa, em uso de medicamentos ou substâncias que podem alterar o metabolismo dos ossos (alumínio, análogos de GnRH, anticonvulsivantes, cádmio, ciclosporina A, colestiramina, corticosteroides, estatinas, heparina, hormônio tiroideano, metotrexato, opiáceos ou derivados, e retinoides orais), menores de 18 anos e maiores que 65 anos de idade, e gestantes.

Para a análise estatística foram utilizados os testes de Kolmogorov-Smirnov, *t* de Student, e U de Mann-Whitney, além da correlação de Pearson. Foi estabelecido o limite de  $p = 0,05$  para a rejeição da hipótese de nulidade. Na análise estatística, foram incluídas as variáveis clínicas, como: idade, sexo, tempo em diálise, e variáveis laboratoriais, como PTH (normal: 11 a 54 pg/ml), cálcio (normal: 8,5 a 10,5 mg/dl), fósforo UV (normal: 2,5 a 5,0 mg/dl), produto cálcio x fósforo (normal: 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>), hemoglobina (normal: 11,5 a 16,0 g/dl), hematócrito (normal: 36% a 47%), e colesterol LDL (valor ideal: < 100 mg/dl).

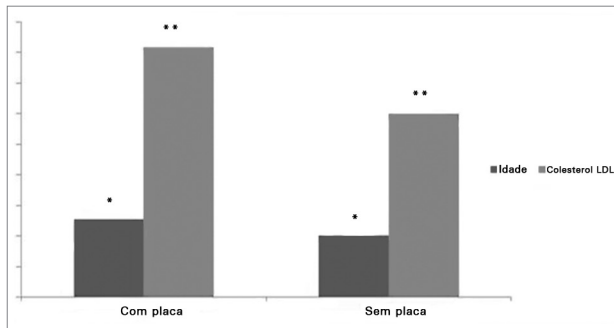
A ultrassonografia com Doppler foi realizada utilizando o equipamento LOGIQ 7 da General Electric, com sondas lineares de frequência entre 8 e 12 MHz, pelo mesmo examinador. Atribuiu-se como padrão para a análise da espessura do complexo médio-intimal (EMIC) do terço médio da artéria carótida comum direita, e com valores normais de

0,9 mm para mulheres até 49 anos e de até 1,0 mm para mulheres acima de 50 anos. Para homens, o valor normal foi de até 1,0 mm, independente da idade. Os pacientes foram submetidos ao exame dos demais segmentos de ambas as artérias carótidas, onde se pode constatar a presença ou ausência de placas de alta ecogenicidade, que sugerem calcificação.

## RESULTADOS

Em relação aos fatores tradicionais, não houve diferença na idade nem nos níveis de colesterol entre os dois grupos de indivíduos. Porém, ao analisar os pacientes com e sem placas detectadas na ultrassonografia, houve diferença na idade:  $41 \pm 4$  anos, quando da ausência de placas, e  $49 \pm 6$ , com placas ( $p = 0,04$ ). Quanto ao nível de colesterol, os pacientes com placas carotídeas apresentavam valor mais elevado ( $p = 0,03$ ) que os do grupo sem placas ( $196 \pm 36$  e  $103 \pm 25$  mg/dl, respectivamente). A Figura 1 mostra as diferenças de idade e LDL colesterol nos pacientes com e sem placas em artérias carótidas.

**Figura 1.** Idade (anos) e níveis de colesterol LDL (mg/dl) de portadores de doença renal crônica dialítica e hiperparatireoidismo secundário, com e sem placas ateromatosas na artéria carótida. \* $p = 0,04$ ; \*\* $p = 0,03$ .



No Grupo 1 foram incluídos 7 pacientes (4 do sexo feminino e 3 do masculino). A média de idade desse grupo foi de  $46 \pm 5$  anos. O valor médio da espessura do complexo médio-intimal foi de  $0,79 \pm 0,15$  mm. Nesse grupo, o maior valor encontrado foi 1,0 mm. Dos 7 pacientes analisados, 3 (42,86%) apresentaram placas de ateroma com imagens de alta ecogenicidade, que são sugestivas de calcificação arterial carotídea.

O Grupo 2 foi composto por 7 pacientes, sendo 5 do sexo masculino e 2 do feminino. A média de idade dos pacientes foi  $48 \pm 5$  anos. O valor da espessura do EMIC foi  $0,89 \pm 0,1$  mm e o maior valor encontrado foi 1,1 mm. Dos 7 pacientes analisados,

5 (71,43%) apresentaram placas de ateroma com imagens de elevada ecogenicidade. Mesmo utilizando análise multivariada, não foi possível evidenciar correlação inequívoca entre o nível de PTH e a presença de placas arteriais. A Tabela 1 mostra as características dos dois grupos estudados. Entretanto, foi observada relação entre os níveis de PTH e a espessura da parede da artéria carótida ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,03$ ), como mostra a Figura 2.

## DISCUSSÃO

De modo geral, os dados clínicos não foram diferentes nos dois grupos com os níveis de PTH avaliados. Por constituir critério de distribuição de pacientes entre os grupos, os dados laboratoriais obviamente revelaram níveis mais elevados de PTH no Grupo 1.

Realmente, as DCVs são a principal causa de morbidade e mortalidade em todos os estágios da FRC, o que se justifica em parte, pela alta prevalência de fatores de risco tradicionais nessa população. Porém, recentemente o uso de derivados da vitamina D causou impacto positivo na taxa de mortalidade desses pacientes, o que enfatiza o papel dos fatores de risco não tradicionais na patogênese de DCVs nos pacientes em diálise.<sup>10</sup>

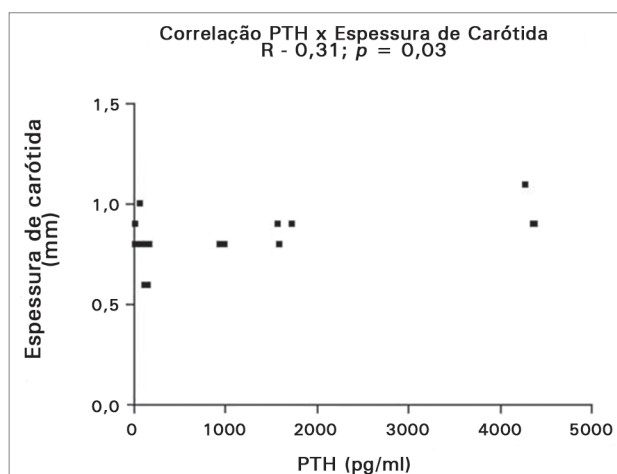
Na uremia, o HPTS é caracterizado por hiperplasia das paratireoides e aumento na produção e secreção do PTH, fenômenos decorrentes da hipocalcemia, da hiperfosfatemia e de outros fatores.<sup>2,3,5</sup> Em ratos com FRC, a hiperplasia é protegida pela hipofosfatemia.<sup>3</sup> Portale *et al.*<sup>10</sup> avaliaram 8 crianças com FRC em diálise e níveis reduzidos de calcitriol; foram observadas calcificações em 80% delas, e havia correlação positiva com os níveis de PTH, fato que demonstra o papel desse hormônio, de forma independente de outros fatores, nas alterações cardiovasculares. O HPTS é uma condição muito frequente na FRC e está associado com calcificações metastáticas arteriais que, de forma independente, se associam a maior morbidade e mortalidade de indivíduos em diálise.<sup>2,5,11</sup> As calcificações carotídeas se relacionam com a ocorrência de hipertrofia ventricular esquerda, infarto do miocárdio e parada cardíaca; e afetam metade dos pacientes em diálise.<sup>2</sup> O prognóstico está relacionado, primordialmente, com as calcificações localizadas na túnica média das artérias.<sup>2</sup> Embora a paratireoidectomia possa reduzir o produto  $Ca \times P$  e diminuir a ocorrência de calcificações metastáticas, as alterações preexistentes são irreversíveis.<sup>2</sup> Esses achados

**TABELA 1** DADOS DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO DIALÍTICO, DE AMBOS OS SEXOS E COM IDADES ENTRE 18 E 65 ANOS. GRUPO 1: PTH MENOR OU IGUAL A 200 PG/ML E GRUPO 2: PTH ACIMA DE 500 PG/ML

Parâmetros	Grupo 1 (n = 7)	Grupo 2 (n = 7)	p
Idade (anos)	48,6 ± 10,2	47,8 ± 3,9	ns
Hematócrito (%)	33,5 ± 4,1	28,4 ± 4,1	ns
Hemoglobina (g/dl)	11,6 ± 2,1	9,3 ± 1,5	ns
Cálcio (mg/dl)	9,2 ± 0,8	9,2 ± 0,5	ns
Fósforo UV (mg/dl)	5,9 ± 1,1	6,6 ± 0,9	ns
Produto cálcio x fósforo	46,4 ± 61,4	61,3 ± 10,8	ns
PTH (pg/ml)	102,8 ± 60,4	2.210 ± 1.473	< 0,0001
Espessura da carótida (mm)	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,1	ns

PTH: Paratormônio; ns: Não significativo.

**Figura 2.** Correlação entre níveis de PTH (pg/ml) e espessura da parede da artéria carótida (mm) em portadores de doença renal crônica dialítica e hiperparatireoidismo secundário.



sugerem que o tratamento do HPTS deve iniciar precocemente para prevenir eventos cardiovasculares.<sup>5</sup> Além disso, o controle eficaz do HPTS pode evitar outras complicações, como as fraturas.<sup>12</sup>

Ações do PTH na estrutura e na função das paredes arteriais têm sido estudadas, mas permanecem não inteiramente esclarecidas, incluindo seus efeitos em outras variáveis como a pressão arterial. O PTH causa vasodilatação aguda transitória no território renal e coronariano, mediado pela bomba de Na-K e por prostaglandinas. Por outro lado, em pacientes portadores de hiperparatireoidismo primário (HPTP), o cálcio produz alterações na parede vascular e na pressão arterial. Sabe-se que a paratireoidectomia reduz os níveis pressóricos na hipertensão arterial experimental, bem como a perda óssea.<sup>13,14</sup> Estudo ultrassonográfico das paredes arteriais de 30 pacientes com hipertensão arterial essencial não tratada revelou correlação significativa entre os níveis de PTH e os diâmetros e a distensibilidade das carótidas.<sup>8</sup> Foi

demonstrado, experimentalmente, que o endotélio vascular também expressa o receptor da proteína relacionada ao PTH (PTH/PTHrP).<sup>15</sup>

No HPTP, a avaliação ultrassonográfica também tem mostrado aumentos significativos na rigidez, na espessura média e na EMIC máxima; além de significativa redução no diâmetro da carótida.<sup>7,16</sup> Entretanto, para alguns autores, o aumento da morbidade e da mortalidade cardiovascular no HPTP não depende apenas dos níveis elevados de cálcio e de PTH, mas se deve à coexistência dos fatores de risco tradicionais.<sup>7</sup> Gheissari *et al.*<sup>17</sup> encontraram correlação significativa entre a EMIC e os níveis de PTH em 16 indivíduos (12,76 ± 4,5 anos) com doença renal em fase terminal e, semelhante ao presente estudo, não houve diferença da EMIC entre os pacientes e o grupo controle.

Anemia e alterações nos níveis de fósforo e de cálcio têm sido relacionadas com as anormalidades cardiovasculares na uremia. Porém, é de se esperar que elas produzam distúrbios quando presentes continuamente. Como não observamos essas variáveis de forma longitudinal, não foi possível relacioná-las com anormalidades ultrassonográficas.

No presente estudo, foram encontradas diferenças significativas de alguns fatores tradicionais nos pacientes com alterações das artérias carótidas. Além disso, foi observada discreta correlação entre a espessura da parede da carótida e os níveis de PTH. Os achados não são inéditos, mas acredita-se que possam corroborar com as conclusões de estudos como o de Nishizawa *et al.*<sup>18</sup> sobre o papel da diálise e da normalidade dos níveis de PTH, cálcio e fosfato na prevenção de aterosclerose em pacientes submetidos à hemodiálise. Nosso estudo tem duas importantes limitações. Primeiro, o reduzido número de pacientes analisados, fato que dificulta a verificação de diferenças

estatísticas entre os grupos, a exemplo da anemia que poderia apresentar diferença significativa com uma amostra maior. Segundo - uma limitação que é inerente a estudos retrospectivos, não foi possível analisar comparativamente a pressão arterial com dados de MAPA nos dois grupos, já que diversos registros se referiam a medidas isoladas. Obtidos com métodos de aferição diferentes, os dados indicaram homogeneidade quanto à hipertensão, mas não constam da tabela. Importante salientar que não foi encontrada diferença significativa entre os grupos com relação ao período de permanência em diálise, que pode influir na espessura das carótidas.

## CONCLUSÃO

Fatores de risco cardiovascular tradicionais e os chamados não tradicionais estão presentes, concomitantemente, na DCV de indivíduos em diálise. Neste estudo, os índices de espessura médio-intimal da carótida tiveram correlação significativa com níveis de PTH. No entanto, consideramos que a amostra desse estudo preliminar seja insuficiente para validação dos achados atuais e pretende-se realizar estudo prospectivo com maior número de pacientes e controles pareados e com dados completos (tempo em diálise, drogas utilizadas, IMC, eletrocardiograma, ecocardiograma, pressão arterial, função renal, função hepática, PTH, TSH, T4 livre, eletrólitos, lipidograma, glicemia, ácido úrico, hemograma, e outros).

## REFERÊNCIAS

- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, et al.; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-69. PMID: 14581387 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000102971.85504.7c>
- Lacativa PGS, Patrício Filho PJM, Gonçalves MDC, Farias MLF. Indicações de paratireoidectomia no hiperparatireoidismo secundário à insuficiência renal crônica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47:644-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302003000600005>
- Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995;96:1786-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI118224>
- Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21<sup>st</sup> century. *Am J Clin Nutr* 1994;60:619-30. PMID: 8092101
- Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1226-37. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(00\)70064-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(00)70064-3)
- Costa FA, Rivera IR, Vasconcelos MLC, Costa AFP, Póvoa RMS, Bombig MTN, et al. O eletrocardiograma no diagnóstico da hipertrofia ventricular de pacientes com doença renal crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009;93:380-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009001000011>
- Fallo F, Camporese G, Capitelli E, Andreozzi GM, Mantero F, Lumachi F. Ultrasound evaluation of carotid artery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2096-9. PMID: 12727960 DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021837>
- Duprez DA, De Buyzere ML, Verloove HH, Kaufman JM, Van Hoecke MJ, Clement DL. Influence of the arterial blood pressure and nonhemodynamic factors on regional arterial wall properties in moderate essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10:251-6.
- Gu Y, Ding F, Chen N, Mei CL, Qian JQ, Wang XY, et al. Comparisons between oral pulse alfacalcidol therapy and daily therapy in maintenance hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a randomized, controlled, and multicenter study. *Ren Fail* 2005;27:205-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1081/JDI-49538>
- Portale AA, Booth BE, Tsai HC, Morris RC Jr. Reduced plasma concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D in children with moderate renal insufficiency. *Kidney Int* 1982;21:627-32. PMID: 6896541 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1982.70>
- Mendonça DU, Lobão RRS, Carvalho AB. Revisão: hiperparatireoidismo secundário - visão atual de aspectos fisiopatológicos e clínicos. *J Bras Nefrol* 2002;24:48-55.
- Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446-56. PMID: 12890843 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022536>
- Rambausek M, Ritz E, Rascher W, Kreisler W, Mann JF, Kreye VA, et al. Vascular effects of parathyroid hormone (PTH). *Adv Exp Med Biol* 1982;151:619-32. PMID: 6758527
- Kaye M, Rosenthal L, Hill RO, Tabah RJ. Long-term outcome following total parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 1993;39:192-7. PMID: 8491048
- 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:S142-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005344-199800001-00042>
- Walker MD, Fleischer J, Rundek T, McMahon DJ, Homma S, Sacco R, et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3849-56. PMID: 19755478 DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-1086>
- Gheissari A, Sirous M, Hajzargarbashi T, Kelishadi R, Merrikhi A, Azhir A. Carotid intima-media thickness in children with end-stage renal disease on dialysis. *Indian J Nephrol* 2010;20:29-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0971-4065.62095>
- Nishizawa Y, Shoji T, Kawagishi T, Morii H. Atherosclerosis in uremia: possible roles of hyperparathyroidism and intermediate density lipoprotein accumulation. *Kidney Int Suppl* 1997;62:S90-2. PMID: 9350691