

BÖLÜM I


PRİMER HİPERPARATİROİDİ VE CERRAHİ DENEYİMİMİZ

Primary Hyperparathyroidism And Our Surgical Experience

Serhat Doğan¹ & Yusuf Aydın² & Ferhat Çay³


¹(Op. Dr.), Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Malatya, Türkiye

e-mail: drserhatdogan@gmail.com

 ORCID 0000-0002-3288-2963


²(Uzm. Dr.), Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Malatya, Türkiye

e-mail: dr.yusufaydin@hotmail.com

 ORCID 0000-0002-9677-8575

³(Dr. Öğr. Üyesi), Balıkesir Üniversitesi, Balıkesir, Türkiye

e-mail: cayferhat@gmail.com

 ORCID 0000-0001-5323-1599

Giriş

1. Tanım

Paratiroid bezlerinin keşfi, yapısının anlaşılması ve hastalıklarının tanımlanması yaklaşık 150 yıllık bir geçmişe dayanmaktadır. 1850 yılında, Sir Richard Owen paratiroid bezlerini ilk kez keşfetmiştir (1). 1880 yılında İsveçli bir tıp öğrencisi Ivor Sandstrom ilk kez insanda anatomik ve mikroskopik özellikleriyle paratiroid bezleri tanımlamış ve 'glandulae parathyroidea' olarak adlandırmıştır (2). Eugene Gley, 1891 yılında, köpeklerde selektif paratiroidektomi uygulandıktan sonra paratiroid bezlerin kaybının tetaniye yol açtığını fark etti (3). Max Askanazy, osteitis fibroza sistika ile ilişkili soliter paratiroid tümörlerini fark etti (4). Jacob Erdheim, 1906 yılında, kemik hastalığı olan hastaların bazılarında kompensatuar olarak büyümüş paratiroid bezlerini gösterdi (5). W. G. MacCallum ve Carl Voegtlin paratiroid bezleri, Kalsiyum (Ca) ve tetaninin arasındaki bağlantıyı buldu. 1909 yılında, köpeklerde klinik tetaniyi paratiroid ekstrezi ya da ekzojen Ca uygulaması ile tedavi etti (6). Son 125 yılda paratiroid bezleri ve metabolizmasının temel taşlarını oluşturan bu çalışmalar günümüze gelmemizde elzem rol oynamıştır. Primer Hiperparatiroidi (PHPT) hiperkalseminin en sık nedenidir. Sıklıkla 6-7. dekat bayanlarda görülür. PHPT vakalarının büyük kısmı semptom vermez. Genellikle hiperkalsemi etyolojisini araştırırken tanı konur (7, 8). Semptomatik olduğunda klinik belirtileri değişkendir. Hiperkalsemiye bağlı kemik bozukları ve böbrek taşları olabileceği gibi gastrointestinal sisteme ait bulgular da gözlenebilir (9).

2. PHPT tipleri

2.1. Semptomatik PHPT: Hastalık, hiperkalsemi ya da Parathormon (PTH) fazlalığı ile birlikte kemik, böbrek, gastrointestinal veya nöromusküler bozuklukları içeren klinik bulgularla kendini gösterir.

2.2. Asemptomatik PHPT: Hastalarda hiperkalsemi vardır. Beraberinde PTH yüksekliği de olabilir. Hiperkalsemi ya da PTH fazlalığıyla ilişkili herhangi bir bulgu yoktur.

2.3. Normokalsemik PHPT: Hastalarda total ve iyonize Ca düzeyi normaldir. Sürekli yüksek PTH düzeyi vardır. PTH yüksekliği herhangi bir nedene bağlı değildir.

2.4. Hafif PHPT: Yeni tanımlanmış bir gruptur. Uluslararası çalıştaylarda hazırlanan cerrahi kriterleri karşılamayan semptomsuz hastaların hastalığıdır.

3. Semptom ve bulguları

- Nefrolitiazis
- Güçsüzlük
- Halsizlik
- Yorgunluk
- Depresyon
- Letarji
- Vertebra fraktürleri
- Kemik ağrısı
- Abdominal gürültü
- Psikşik yakınmalar
- Osteitis fibrosa sistika
- Brown tümörleri
- Band keratopati
- Myopati
- Kas atrofisi

4. PHPT'nin biyokimyasal prezentasyonu

PHPT tipleri	Ca	PTH
Klasik PHPT	Yüksek	Yüksek
Normokalsemik PHPT	Normal	Yüksek
Non klasik PHPT (normohormonal veya non-suprese)	Yüksek	Normal

5. Tanı yöntemleri

PHPT'den şüphelendiğinde ve hiperkalsemi belirlendiğinde, biyokimyasal doğrulama gereklidir. Hiperkalseminin ayırıcı tanısı oldukça geniştir. Hiperkalseminin yatan hastalarda en yaygın nedeni kanserken, ayakta başvuran hastalardaki en yaygın nedeni PHPT 'dir. Malignensiler de sık olarak ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hastaların anamnezleri detaylandırılmalıdır. Malignite hikayesi olan hastalarda hastalıklarına bağlı tipik semptomları vardır. Genelde PTH baskılanmıştır. Son yıllardaki gelişmelerle maligniteye bağlı PTH yükseklikleri biyokimyasal olarak ayırt edilebilmektedir. Tümörün kendisinden gerçek PTH'nın ektoptik sekresyonu, nadir olarak bildirilmiştir. Malignite ile ilişkili hiperkalsemi, en yaygın şekli tümörler tarafından salınan paratiroid hormon ilişkili peptittir. Biyokimyasal olarak PTH için üretilen test kitleriyle saptanamaz (10).

PHPT tanısı koyarken öncelikle sekonder hiperparatiroidiyi dışlamak gerekir. Böbrek yetmezliği, D vitamini eksikliği, barsak emilim anormallikleri ve renal kaçış sendromu gibi sekonder hiperparatiroidi nedenleri elenmelidir. Sonra kanda yüksek serum kalsiyum seviyesi gösterilmeli ve bununla beraber yine kanda yüksek olan PTH değeri ile tanı konmalıdır (11).

PHPT'de görüntüleme, paratiroid sintigrafisi (PS), ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılabilmekle birlikte ilk olarak önerilen iki yöntem PS ve USG'dir. Eski cerrahi teknik olarak bilateral boyun disseksiyonu ile dört adet paratiroid bezinin ekplorasyonundan günümüzde minimal invaziv cerrahiye doğru bir geçiş vardır. Minimal invaziv cerrahi ile hastalar daha kısa sürede işe dönebilmekte, daha az ağrı ve daha az kozmetik iz bırakmaktadır. Görüntüleme PHPT tanısı için kullanılmamaktadır. Biyokimyasal olarak kanıtlanmış PHPT hastalarında lezyonun yerinin belirlenmesi amaçlı

kullanılmaktadır. Yer belirlenmesiyle birlikte cerrah operasyonda daha rahat hissetmekte ve olası komplikasyonlar en aza indirgenmektedir. Lezyonun yerinin operasyon öncesi belirlenmesi operasyonun başarısını doğrudan etkilemektedir (12).

6. Tedavi Yöntemleri

Hastaların tedavileri klinik durumlarına göre ayarlanmalıdır.

6.1. Semptomatik PHPT

Tek küratif tedavisi paratiroidektomidir. Bununla birlikte komorbiditesi çok olan, cerrahi kontrendikasyonları mevcut olan veya daha öce başarısız boyun eksplorasyonu nedeniyle doktorları tarafından paratiroidektomi önerilmeyen, cerrahi kabul etmeyen semptomatik PHPT hastalara medikal tedavi uygulanabilir (13).

6.2. Asemptomatik PHPT

Cerrahi endikasyonlar 2013 yılında yapılan 4. Uluslararası workshop bildirisine göre;

- 50 yaş altı hastalar
- Serum Ca > 1mg/dL normalin üst sınırının üzerinde
- DXA ile BMD: T-skoru < -2.5; lomber omurga, total kalça, femur boynu ya da distal 1/3 radius
- X-ray, BT, MRG, ya da VFA'da vertebra fraktürü
- Kreatinin klirensi <60 cc/dk
- 24 saatlik idrar Ca 400 mg/dL ve biyokimyasal taş risk analizi ile yükselmiş taş riski
- X-ray, ultrason ya da BT ile nefrolitiazis ya da nefrokalsinozis varlığı

(VFA: vertebral fraktür değerlendirmesi, BMD: kemik mineral yoğunluğu, DXA: dual enerjili X-ray absorpsiyometri.)

Hastalara, paratiroid cerrahisinin tavsiye edilebilmesi için bu kriterlerden sadece bir tanesini karşılaması yeterlidir. Cerrahi kriterleri taşımayan asemptomatik hastalar en azından yıllık periyotlar izlenebilirler (13).

6.3. Normokalsemik PHPT

Bu hastaların tedavi stratejisi henüz yoktur. Normokalsemi devam ederken osteoporoz, fraktürler veya renal kalküller gibi progresyon varsa cerrahi düşünülebilir (13).

7. Amaç

Bu çalışmamızda hastanemizde PHPT nedeniyle paratiroidektomi yaptığımız 13 vakayı retrospektif olarak incelemeyi ve literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

8.Gereç ve Yöntemler

Kliniğimizde Şubat 2017 – Aralık 2020 tarihleri arasında PHPT nedeni ile operasyona alınan 13 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışma verileri hasta dosyalarından, epikrizlerden, ameliyat notlarından, patoloji raporları, biyokimya sonuçları ve servis hasta takip formlarından, bilgisayar kayıtlarından elde edildi. Verilerine tam olarak ulaşılamayan hastalar çalışma dışına alındı. Primer hiperparatiroidizm tanısı; klinik bulgulara eşlik eden, hiperkalsemi (serum $Ca > 11.0$ mg/dl), hipofosfatemi (serum $P < 4.5$ mg/dl), yüksek PTH değeri (65 pg/ml) saptanması ve görüntüleme yöntemleri ile kondu. Tüm hastalara ameliyat öncesi dönemde hemogram ve rutin biyokimyasal parametreler bakıldı. Ayrıca serum fosfor (P), kalsiyum (Ca), PTH değerleri hem ameliyat öncesi hem de sonrası bakıldı. Preoperatif patolojik glandın tanısı ve lokalizasyonu amacıyla tüm hastalara boyun ultrasonografisi (USG) ve ^{99m}Tc Sestamibi PS yapıldı. Peroperatif paratiroid adenomu veya hiperplazik dokunun çıkarılmasından 10 dakika sonra hastadan kan alınarak hızlı PTH çalışıldı. Resim 1’de eksize edilmiş paratiroid adenomu görülmektedir.

9.Bulgular

Çalışmamızda 9 kadın, 4 erkek olmak üzere toplam 13 hasta mevcuttu. Ortalama yaş 52.4 (22-85) yıl. En sık görülen şikayet eklem ve kemik ağrısı idi. Ameliyat öncesi kalsiyum değeri ortalaması 11.3 mg/dl idi (8.3-15.6 mg/dl) ve 12 (% 81) hastada kalsiyum değerleri normal değerlerin üzerinde bulundu (normal değer 8.2-10.2 mg/dl). Hastaların PTH ortalama değeri 443.72 (68-2134) pg/ml idi. Bütün hastalarda PTH değeri yükselmişti (normal değer 10-60 pg/ml). Ortalama operasyon süresi 81.74 (32-236) dakika idi. Hastalarımızın preoperatif laboratuvar değerleri tablo-1 de özetlenmiştir. Peroperatif paratiroid adenomu veya hiperplazik dokunun çıkarılmasından 10 dakika sonra hastadan kan alınarak hızlı PTH çalışıldı. 12 hastamızda PTH düzeyi düşmüş şekilde yorumlandı. 1 hastada halen yüksek çıktı. Bunun üzerine eksplorasyona devam edildi. Paratiroid adenomu tiroid dokusunun içerisinde bulundu. Eksize edilmesiyle birlikte 10 dakika sonra hastadan kan alınarak PTH yeniden çalışıldı. Yeni gelen PTH değeri düşmüş olarak görüldü. Bunun sonucunda bütün hastaların PTH değerlerinin düşmüş olduğu gözlemlendi. Hastaların patolojileri 10 olguda (%77) adenom, 3 olguda (%23) hiperplazi olarak rapor edildi. Paratiroid adenomlarının ortalama boyutu 0.8 cm (0.8-2.5) olarak ölçüldü. Postoperatif en sık görülen komplikasyon medikal tedaviye cevap veren geçici hipokalsemi oldu.

Tablo-1 Vakaların Ameliyat Öncesi Laboratuvar Değerleri

Laboratuvar Değeri	Ortalama	En düşük	En yüksek
Parathormon (N: 10-60 ng/ml)	443.72	68	2134
Kalsiyum (N: 9-10.7 mg/dL)	11.3	8.3	15.6

Tablo-2 Paratiroid Adenomlarının Lokalizasyon Yöntemi

Hasta sayısı	USG ve Sintigrafi kullanılan	USG veya Sintigrafi kullanılan	USG veya Sintigrafi ile teyit edilemeyen
9 hasta	+		
3 hasta		+	
1 hasta			+

10. Tartışma

Paratiroid glandlar, 3. ve 4. faringeal ceplerin lateral ucundaki endodermal hücrelerin proliferasyonu sonucu oluşurlar. Süperior paratiroid glandlar 4. faringeal cepten, inferior paratiroid glandlar ve timus ise 3. faringeal cepten kaynaklanırlar (14). Embriyolojik dönemde timus ile alt paratiroid glandlar arasındaki ilişki nedeniyle insanda alt paratiroid glandları mediastende görülebilir. İnsanlarda sıklıkla dört paratiroid glandı bulunur. Fakat nadirde olsa farklı sayılarda paratiroid glandı bulunduğu dair yayınlarda mevcuttur. Akerström ve ark. (15) 503 otopsi yaptıkları bir seride, olguların % 3'ünde 3 gland, %84'ünde 4 gland ve % 13'ünde 4'ten fazla gland bildirmişlerdir. Alverdy (16), 354 otopsi sonucunda, % 90.6 sında 4 gland ve % 3.7 sinde ise 5 gland belirlemiştir. Paratiroid glandlar etrafındaki doku ve organ basılarına bağlı olarak yuvarlak, lobüle, oval, yaprak biçimini gibi farklı şekillerde olabilir (17). PTH kanda iyonize kalsiyum miktarını artırırken fosfor düzeyini düşürmeye çalışır (18, 19). PHPT en sık 6. ve 7. dekatta görülür iken kadın /erkek oranı 3/1'dir (7, 20, 21). Çalışmamızda ise en sık 5. dekatta görülmüş ve kadın/erkek oranı ise yaklaşık

olarak 3/1'dir. Birçok yayında primer hiperparatiroidinin %85-90'ın nedeni olarak paratiroid adenomları bildirilmektedir (22, 23). Bizim çalışmamız da literatür ile paralellik gösterip yaklaşık %77 si adenom olarak tespit edilmiştir.

Boyun eksplorasyonunun bilateral yapılmasının, hipoparatiroidizm ve rekürren larengial sinir hasarını arttırdığını bildiren yayınlar mevcuttur (25, 28). Unilateral yaklaşım komplikasyon riskini azalttığı için lokalizasyon çalışmaları ön plana çıkmaktadır (24, 26, 27). Bizlerde lokalizasyon açısından 9 hastamızda sintigrafi ve ultrasonografi birlikteliğini, 3 hastamızda laboratuvar tetkiklerine ek olarak sintigrafi ve ultrasonografi tetkiklerinden sadece biri ile lokalizasyon teyidi sağladık. Bir hastamızda laboratuvar tetkikleri ile PHPT tanısı konuldu. Ancak adenom radyolojik görüntüleme ve sintigrafi ile teyit edilemedi. Boyun eksplorasyonu yapılarak adenom eksizyonu gerçekleştirildi.

Paratiroid nodüllerinin büyüklerinin 1-4 cm arasında değiştiğini gösteren yayınlar vardır (29). Bizim çalışmamızda da nodüllerin ortalama boyutları 1.8 cm (0.8-2.5) olarak ölçüldü. Hastaların patolojileri incelendiğinde ise 10 olguda (%77) adenom, 3 olguda (%23) hiperplazi tespit edildi. Literatüre göre paratiroid ameliyatı için hazırlık yapılan hastaların tiroid bezinde %20-50 oranında da selim, %6-11 oranında ise malign lezyonlar bulunabilmektedir (30). Paratiroidektomi planladığımız hastalardan 8 hastaya eşzamanlı total tiroidektomi, 2 hastaya ise hemitiroidektomi yapıldı.

Paratiroid cerrahisinin postoperatif komplikasyonları arasında, yara enfeksiyonu, nervus rekürrens yaralanması, kalıcı veya geçici ses kısıklığı, drenaj gerektiren servikal hematoma ve hipokalsemi bulunmaktadır (18, 31, 32, 33). Fakat ciddi komplikasyonlar tecrübeli ellerde nadir görülür. Serimizde ensık geçici hipokalsemi ile karşılaştık (%15).

Sonuç olarak; PHPT gerçekte görünenden daha fazla olan, şüphelenildiğinde tanısı kolaylıkla konulabilen bir hastalıktır. Genellikle asemptomatik veya çok farklı semptomlar ile birlikte ilerlediği için klinisyenler tarafından rahatlıkla gözden kaçabilmektedir. Tecrübeli ellerde, multidisipliner yaklaşımla komplikasyonların minimize edilebileceği kanaatindeyiz.

11.Sonuç

PHPT , için cerrahi girişim en seçkin tedavi yöntemidir. Geçmiş yıllarda asemptomatik hastalar nadiren tespit edilmekte iken; son yıllarda tanı yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak bu hastaların sayısı artmaktadır. Yeni anlayışa göre primer hiperparatiroidide, asemptomatik bile olsa, cerrahi için kontrendikasyon yoksa ileride gelişecek olan kas ve iskelet sistemi harabiyetini engellemek amacıyla paratiroidektomi önerilmektedir.



Resim 1: Eksize edilmiş paratiroid adenomu

Kaynaklar

1. Owen R. On the anatomy of the Indian rhinoceros (Rh. Unicornis, L). *Tran Zool Soc Lon* 1862; 4: 31-58.
2. Sandstrom IV. On new gland in man and several mammals. English translation of "Glandulae Parathyreoidea," with biographical notes by Professor J August Hammar [Carl M. Seipel]. *Bull Ins Hist Med* 1938; 6: 179-222.
3. Gley ME. Sur les fonctions du corps thyroide. *C S Seances Soc Biol Fil* 1891; 43: 8413.
4. Askanazy M. Ueber ostitis deformans ohne osteoides Gewebe. *Arb Pathol Inst Tubingen (Leipzig)* 1904; 4: 398-422.
5. Erdheim J. Tetania parathyreopriva. *Mitt Grenzgeb Med Chir* 1906; 16: 632-744
6. Maccallum WG, Voegtlin C. On the relation of tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism. *J Exp Med* 1909; 11: 118-51.
7. Adami S, Marcocci C, Gatti D. "Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe," *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002; 17: 18–23.
8. Bilezikian JP, Potts Jr JT., El-Hajj Fuleihan G. et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002; 87: 5353–61.
9. Silverberg SJ. Non-classic target organs in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 117-25.
10. Pellitteri PK. Evaluation of hypercalcemia in relation to hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 389-97.
11. Callender GG, Udelsman R. Surgery for primary hyperparathyroidism. *Cancer* 2014; 120: 3602-16.
12. Bagul A, Patel HP, Chadwick D, Harrison BJ, Balasubramanian SP. Primary hyperparathyroidism: An analysis of failure of parathyroidectomy. *World J Surg* 2014; 38: 534-541.
13. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3561-9.

14. Mansberger A.R. Jr, Wei J.P. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin Nort Am* 1993; 73: 727-746.
15. Akerstrom G, Malmaeus J, Berstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984; 95: 14-21.
16. Alveryd A. Parathyroid glands in thyroid surgery I. Anatomy of parathyroid glands. II. Postoperative hypoparathyroidism- identification and autotransplantation of parathyroid glands. *Acta Chir Scand Suppl* 1968; 389: 1-120.
17. Dozois R.R, Beahrs O.H. Surgical anatomy and technique of thyroid and parathyroid surgery. *Surg Clin Nort Am* 1977; 57: 647-661.
18. Van Heerden JA, Farley DR. Parathyroid. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE; eds. *Principles of Surgery*. 7. Edition, New York, 1999, s. 1671-1715.
19. Urgancıoğlu, Hatemi H, Kapıcıoğlu T, Seyahi V. *Endokrinoloji. Dergah yayınları, İstanbul*. 1982 s. 150-158.
20. Melton LJ. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research* 1991; 6:25-30.
21. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ. et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993- 2001: an update on the changing epidemiology of the disease *J Bone Miner Res*, 2006;21: 171-77.
22. Smit PC, Borel Rinkes IH, van Dalen A, van Vroonhoven TJ. Direct, minimally invasive adenectomy for primary hyperparathyroidism: An alternative to conventional neck exploration? *Ann Surg* 2000;231:559-65.
23. Russell CF, Dolan SJ, Laird JD. Randomized clinical trial comparing scan-directed unilateral versus bilateral cervical exploration for primary hyperparathyroidism due to solitary adenoma. *Br J Surg* 2006;93:418-21.
24. Arici C, Cheah WK, Ituarte PH, Morita E, Lynch TC, Siperstein AE, et al. Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery* 2001;129:720-9.
25. Moka D, Voth E, Dietlein M, Larena-Avellaneda A, Schicha H. Technetium 99m-MIBISPECT: A highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas. *Surgery* 2000;128:29-35.
26. Profanter C, Prommegger R, Gabriel M, Moncayo R, Wetscher GJ, Lang T, et al. Computed axial tomography-MIBI image fusion for

- preoperative localization in primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 2004;187: 383-7.
27. Krausz Y, Bettman L, Guralnik L, Yosilevsky G, Keidar Z, Bar-Shalom R, et al. Technetium- 99m-MIBI SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2006;30: 76-83.
28. Profanter C, Wetscher GJ, Gabriel M, Sauper T, Rieger M, Kovacs P, et al. CT-MIBI image fusion: A new preoperative localization technique for primary, recurrent, and persistent hyperparathyroidism. *Surgery* 2004;135:157- 62.
29. Livolsi VA. Parathyroids IN: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA (Eds). *The Parathyroids Basic and Clinical Concepts*, (2nd ed.) Academic Press, Orlando, ABD, 2001. pp:4-10.)
30. Slau NA, Pak CYC .Asymptomatic primary hyperparathyroidism."Disorders of bone and mineral metabolism" Ed.Coe FC,Favus MF,Raven Press,New York 1992;523.
31. Hatipođu AR, Karakaya K, irfanođlu ME. Paratiroid adenomları. *Çađdař Cerrahi Dergisi* 2000; 14: 141- 46.
32. Özarmađan S. Paratiroidektomi tekniği. *Endokrin Cerrahisi Mezuniyet Sonrası Kursu Kitapçığı* istanbul 1998.
33. Bilezikian JP, Rubin M, Silverberg SJ. Primary Hyperparathyroidism: diagnosis, evaluation, and management. *Current Options Endocrinol. Diabet* 2004; 11: 345- 352.

