

**T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Gülşah ELBÜKEN

**NORMOKALSEMİK HİPERPARATİROİDİLİ
HASTALARDA METABOLİK SENDROM
BİLEŞENLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Osman Alp BAYKUT

TEKİRDAĞ-2022

TEŞEKKÜR

Başta asistanlık ve tez yazım sürecim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Gülşah ELBÜKEN olmak üzere, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni yetiştiren ve bugünlere getiren anneme ve babama, kardeşim Yonca'ya, her zaman yanımda olan, desteğini daima hissettiğim canım eşim Burçak'a ve minik oğlum Pars'a teşekkür ederim.

Dr. Osman Alp BAYKUT

Tekirdağ, 2022

İÇİNDEKİLER

İçindekiler

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KALSİYUM METABOLİZMASI	3
2.2. PARATHORMON METABOLİZMASI	5
2.3. D VİTAMİNİ METABOLİZMASI.....	6
2.4. PRİMER HİPERPARATİROİDİZM	7
2.4.1. Primer Hiperparatiroidizm Prevalansı.....	7
2.4.2. Primer Hiperparatiroidizm Etyopatogenezi	8
2.4.3. Primer Hiperparatiroidizm Kliniği.....	8
2.4.4. Primer Hiperparatiroidizm Tanısı	9
2.5. NORMOKALSEMİK HİPERPARATİROİDİZİM	9
2.5.1. Normokalsemik Hiperparatiroidizmin Patofizyolojisi	10
2.5.2. Normokalsemik Hiperparatiroidizmde Klinik	10
2.5.3. Normokalsemik Hiperparatiroidizmde Tanı	11
2.5.4. Normokalsemik Hiperparatiroidizmin Ayırıcı Tanısı	12
2.6. METABOLİK SENDROM	13
2.6.2. Metabolik Sendromda Tanı	15
2.6.3. Metabolik Sendromla İlişkili Hastalıklar	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	19
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇLAR.....	35
ÖZET	37

SUMMARY	39
KAYNAKLAR.....	41
EKLER	49



SİMGE VE KISALTMALAR

1,25(OH)2D: 1,25 hidroksi D vitamini

25(OH)D: 25 hidroksi D vitamini

AACE: Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği

APG: Açlık plazma glukozu

BKİ: Beden kütle indeksi

Ca: Kalsiyum

CaSR: Kalsiyum duyarlı reseptör

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

Dvit: D vitamini

ESS: Ekstrasellüler sıvı

HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol

HT: Hipertansiyon

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

KB: Kan basıncı

KÇ: Kalça çevresi

LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol

MEN: Multipl Endokrin Neoplazi

MetS: Metabolik sendrom

nHPT: Normokalsemik hiperparatiroidizm

NCEP-ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

P: Fosfor

Patent: Türkiye Hipertansiyon Prevalans Çalışması

pHPT: Primer hiperparatiroidizm

PKOS: Polikistik over sendromu

PTH: Parathormon

PTH1R: Tip 1 parathormon reseptörü

PTHrP: Parathormon ilişkili peptit

sHPT: Sekonder hiperparatiroidizm

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

TG: Trigliserid

TK: Total Kolesterol

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Metabolik sendrom tanımları

Tablo 2: nHPT ve kontrol grubunun Ca, albümin, dCa, P, PTH ve 25-OH-D ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 3: nHPT ve kontrol grubunun antropometrik ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 4: nHPT ve kontrol grubunun KB ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 5: nHPT ve kontrol grubunun açlık kan glukozu ve lipid düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 6: nHPT ve kontrol grubunun MetS tanı kriterleri oranlarının karşılaştırılması

Tablo 7: nHPT ve kontrol grubunun MetS tanı oranlarının karşılaştırılması

Tablo 8: Türk kesme değerine göre nHPT ve kontrol grubunun BÇ ve MetS tanı oranlarının karşılaştırılması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer hiperparatiroidizm (pHPT) en sık görülen 3. endokrinolojik hastalıktır ve ayaktan başvuran hastalarda hiperkalseminin en sık sebebidir (1). pHPT, genel olarak yüksek serum kalsiyum (Ca) ve yüksek parathormon (PTH) seviyeleri ile tanımlanır. pHPT genel olarak asemptomatik seyrederek. Nadiren böbrek taşları, belirgin kemik hastalığı ve spesifik nöromusküler bulgularla seyreden hiperkalsemik semptomlar gözlenir (2).

Son yıllarda, böbrek hastalığı veya D vitamini (Dvit) eksikliği gibi hiperparatiroidizmin sekonder nedenleri dışlandığında PTH'nin yükseldiği, ancak serum kalsiyumunun sürekli olarak normal olduğu yeni bir “hiperparatiroidizm” tablosu tanımlanmıştır. Bu durum “normokalsemik hiperparatiroidizm” (nHPT) olarak isimlendirilmiştir (3). Bazı bireylerde “nHPT”; serum PTH düzeylerinin önce yükseldiği ancak serum Ca'nın normal olduğu, ardından aşikar hiperkalseminin geliştiği iki fazlı kronolojik bir zaman süreci gösterir. Bu sebeple bu durum “normokalsemik primer hiperparatiroidizm” olarak da adlandırılmaktadır (3).

Normokalsemik hiperparatiroidizm normal total ve iyonize serum Ca (iCa) konsantrasyonları ve sürekli yüksek PTH seviyeleri ile karakterizedir. Bu hastalarda böbrek hastalığı veya Dvit eksikliği gibi ikincil PTH yükselmeleri için belirgin bir neden yoktur. pHPT'nin bu yeni fenotipinin tanınması, ilk olarak Rao ve ark. tarafından önerilen ve klinik gelişiminin bifazik kronolojisini tanımlayan bir kavramı desteklemektedir. İlk aşamada, PTH seviyeleri yükselir ancak serum Ca'u normaldir. Yakın zamana kadar, bu ilk faz

subklinik bir faz olarak değerlendirilmekteydi; çünkü PTH seviyeleri serum Ca konsantrasyonu normal olduğunda nadiren ölçülüyordu. İkinci aşama ise, hiperkalsemi ortaya çıktığında geleneksel olarak kabul edilen pHPT aşamasıdır (4).

Normokalsemik hiperparatiroidizm için tanı kriterleri, albümine göre düzeltilmiş normal total Ca ve normal iCa içermelidir (5). PTH salınımı, iCa seviyesi düştüğü zaman hemen uyarılır ve kemikten demineralizasyon sağlanarak, plazmaya Ca akışı sağlanır. Böylece serum iCa normal seviyede tutulmaya çalışılır (6).

Primer hiperparatiroidizm, artan morbidite ve mortaliteye yol açan metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler değişiklikler ile ilişkilidir (7). Ancak, pHPT’de artan morbidite ve mortalite nedenleri iyi tanımlanmış değildir. Glukoz metabolizması anormallikleri, hipertrigliseridemi, hipertansiyon (HT), hiperürisemi gibi iyi tanımlanmış metabolik sendrom (MetS) bileşenleri ile sol ventrikül hipertrofisi, arteriyal intimal kalınlaşma gibi pHPT’nin iyi bilinen sonuçlarının bu duruma yol açtığı düşünülmektedir (5). pHPT, insülin direnci ile ilişkili artan glukoz tolerans anormallikleri sıklığı ile karakterizedir (8). nHPT’li ve pHPT’li hastaların alındığı bir çalışmada nHPT’li hasta grubunda, pHPT’li hasta grubunda olduğu gibi metabolik profilde bozulma gösterilmişse de istatistiki açıdan anlamlılık saptanmamıştır (9).

Çalışmamızda, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen nHPT’li hasta grubunda MetS bileşenlerini retrospektif olarak incelemeyi ve kalsiyum ve PTH düzeyleri normal olan kontrol grubunun verileriyle karşılaştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALSİYUM METABOLİZMASI

Sağlıklı bir erişkinde yaklaşık olarak ortalama 1-1,3 kg kalsiyum (Ca) bulunur ve bu Ca'un %99'u kemiklerde depolanır. Ca'un geri kalan %1'i ise içinde hücre içinde, yumuşak dokuda, ekstrasellüler sıvıda (ESS) ve plazmada bulunur. İskelette bulunan Ca aynı zamanda hücre içi ve hücre dışı Ca için depo olarak kullanılır (9). Plazmada bulunan Ca'un yaklaşık %50'si iyonize olarak serbest halde bulunur, %40'ı plazma proteinlerine bağlıdır ve %10'u ise bikarbonat, fosfat, laktat ve sitrat gibi anyonlarla kompleks oluşturur. Albumin plazmada bulunan en önemli Ca bağlayıcı proteindir. 1 gr/dl albümin yaklaşık 0,8 mg/dL Ca'a bağlanır (10). Bu sebeple albümin düzeyine göre serbest Ca düzeyini saptamak için:

Düzeltilmiş (Ca) = Total (Ca) + (0.8 x [4- albumin düzeyi]) formülü kullanılmaktadır (11).

Albuminin Ca'a bağlanması pH'a göre değişir. Düşük pH'da albuminin Ca'a bağlanması azalır, böylece serbest Ca düzeyi artar. pH daha yüksek olduğunda ise serbest Ca düzeyi daha düşük olur (12).

Vücuttaki Ca'un en önemli kaynağı diyetle dışardan alımdır. Diyetle Ca alımında azalma veya Ca emiliminde bozulma olduğunda osteomalazi ve raşitizm gibi kemik hastalıklarının sıklığı artar (13).

Kalsiyumun, hücre sinyalizasyonunda, sinir uyarı iletiminde ve kas kasılmasında önemli fonksiyonları vardır. Bu fonksiyonların gerçekleşmesinde serum Ca'dan ziyade iCa etkilidir. Serum Ca konsantrasyonu 8,5-10,5 mg/dl düzeyindeyken, bunun yaklaşık %50'si (4,6-5,3 mg/dl) iCa şeklinde bulunur (14).

Kalsiyum homeostazı; bağırsak, böbrek ve kemikteki Ca geçişini kontrol eden integre bir hormonal sistemle sağlanır. Bu sistem parathormonun (PTH) ve 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)2D)'nin kontrolü altındadır. Bu kontrol özellikle iCa üzerinden sağlanır (15).

PTH, kemik ve böbreklerdeki etkilerini tip 1 PTH reseptörleri (PTH1R) aracılığıyla gösterir. PTH böbreklerden Ca absorpsiyonu, fosfor (P)'un atılımını artırır. PTH bir başka önemli etkisi D vitamini (Dvit) aktivasyonunu sağlamaktır. PTH, böbreğin proksimal tübüllerinde 25-hidroksivitamin D (25(OH)D)'nin, aktif metabolit olan 1,25(OH)2D'ye dönüşmesini sağlar. Bu sayede bağırsaklardan Ca ve P absorpsiyonu artar. PTH'nin kemik üzerindeki etkileri, PTH konsantrasyonuna ve PTH'a maruz kalma süresine bağlıdır. Uzun süreli yüksek PTH konsantrasyonu, artmış kemik rezorpsiyonuna yol açar ve böylece serum Ca ve P düzeyi yükselir (16).

İyonize kalsiyum düzeyi azaldığında, paratiroid bezlerinden PTH salınımı artar ve böylece böbreklerde Ca emilimini, P atılımını ve 1,25(OH)2D üretimi artar. Ayrıca kemiklerden Ca ve P rezorpsiyonu artar. Böbreklerde aktif 1,25(OH)2D'nin artması üzerine bağırsaklardan Ca emilimini artar. Sonuç olarak PTH ve 1,25(OH)2D'nin total etkisi ile plazma Ca düzeyi artar (17).

İyonize kalsiyum düzeyi kalsiyum duyarlı reseptör (CaSR) üzerinden düzenlenir. CaSR paratiroid bezde ve böbreklerdeki Henle kulpunda hücre yüzeyinde bulunur. iCa düzeyindeki artış, CaSR'yi aktive eder. Buna bağlı olarak hücre içi Ca seviyesi artar, paratiroid bezlerin hücrel proliferasyonu ve PTH salgılanması inhibe olur ve Ca'un böbreklerden geri emilimi azalır. iCa seviyesi azaldığıdaysa CaSR reseptörü devre dışı kalır ve PTH aktivitesi artar. Böylece böbreklerden Ca emilimi ve kemikten Ca rezorpsiyonu artar. Artmış PTH, böbreklerdeki 1,25(OH)2D seviyesini artırır, 1,25(OH)2D de bağırsaktan Ca emilimini artırır (18).

Uzun süreli hipomagnezemi de bozulmuş PTH sekresyonu ile ilişkilidir. Kronik hipomagnezemi PTH direncine yol açarken, akut gelişen hipomagnezemi PTH salgılanmasını baskılar, böylece iCa ve serum Ca düzeyi düşmüş olur (12).

Tüm bu çeşitli etkilerle serum total Ca ve iCa düzeyi kontrol edilir ve kritik dar bir aralıkta tutulur (12).

2.2.PARATHORMON METABOLİZMASI

Biyolojik olarak aktif PTH, paratiroid hücreleri içinde pre-pro-PTH adı verilen 115 amino asitlik bir polipeptidten türetilir. Ca, PTH'nin salınımı düzenlemenin yanında sentez ve yıkımını da düzenler (19). Plazma Ca seviyesi CaSR'yi aktive eder ve PTH molekülü biyolojik olarak pasif olan parathormon karboksil terminal fragmanlarına (PTH-C) dönüşür.

Düşük plazma Ca düzeyinde ise CaSR inaktive olur ve biyolojik olarak aktif olan 84 aminoasitli PTH 1-84 oluşur. Hipokalsemik bir durumda PTH, saniyeler içinde ekzositoz ile salgılanır. Salgılandıktan sonra, PTH karaciğer ve böbrek tarafından metabolize edilerek plazmadan hızla temizlenir, PTH 1-84, amino ve karboksil terminal fragmanlarına bölünür ve daha sonra böbrekten atılır. Bozulmamış PTH 1-84, 2-4 dakikalık bir plazma yarı ömrüne sahiptir. Uzun amino-terminali kesilen PTH fragmanı (PTH 7-84) serum Ca düzeyini azaltmak, böbreklerden P atılımını azaltmak ve kemik rezorpsiyonunu azaltmak için hareket edebilir. Böylece PTH 1-84'e zıt etkiler gösterir ve son dönem böbrek yetmezliği olan ve üremik hastalarda görülen PTH direncine katkıda bulunur. Yarı ömrü aktif PTH'nin 5-10 katı kadar uzun olan intakt (parçalanmamış) PTH'nin C-terminal kısımları böbrek tarafından atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azaldıkça C-terminal PTH fragmanlarının seviyesi artar (20).

PTH düzeyi 1960'larda ölçülmeye başlanmış ve gittikçe ölçüm teknikleri geliştirilmiştir. Birinci kuşak PTH tahlilleri, canlı veya sentetik PTH fragmanlarından üretilen poliklonal antikoları kullanan immünolojik testlerdir. Bu tahlillerin, aktif PTH 1-84'ü saptamak için özgüllük ve duyarlılığı düşüktür. PTH (1-84) molekülünü daha iyi saptamak için, ikinci kuşak PTH tahlilleri geliştirildi. Bu testlerde biri N-terminaline (1-34) ve diğeri C-terminaline (5-84) olmak üzere iki antikor kullanıldı. Şu anda PTH ölçümü için kullanılan testlerin tamamı ikinci kuşak testlerdir (21).

Paratiroidektomi sırasında PTH ölçümü için de protokoller geliştirilmiştir. Bu protokollerden birinde operasyon öncesi PTH düzeyini saptamak için kan örneği alınır ve adenomun eksizyonundan 5-10 dakika sonra ikinci kan örneği alınır. Adenomun eksizyonundan 5 dakika sonra, alınan ilk örneğe göre PTH seviyesinde %50 veya daha fazla azalma varsa adenomun tamamının çıkarıldığı gösterilir. PTH'nin yarı ömrü yaklaşık 2-4 dakika olduğundan, adenomun eksizyonundan 5 dakika sonra ölçülen PTH düzeyi başlangıç değerinin %50'sinden az olmalıdır (22).

Primer hiperparatiroidizmi olan hastaların yaklaşık %80-90'ında yüksek PTH seviyeleri mevcuttur. pHPT'li hastalarda serum fosfat düzeyi genelde normalin alt sınırında ya da azalmış saptanır. Hipokalsemi varlığında, serum magnezyum seviyesi normale ve PTH düzeyi düşük veya normal saptanırsa hipoparatiroidizm düşünülür.

Hiperkalsemi durumunda düşük fosfat seviyesi ve bununla uyumlu düşük PTH düzeyi saptanırsa buna sebep olarak PTH1R üzerinden etki gösterebilen parathormon ilişkili polipeptit (PTHrP) varlığı düşünülebilir (21).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda da PTH yüksek saptanır ve PTH'un C-terminal fragmanları artmış saptanabilir (21).

Parathormon ayrıca karaciğer ve böbrek üzerinde glukoneogenezi indükler, bunun dışında adipositlerdeki lipolizi de indükler (22).

Hem hiperparatiroidi hem de hipoparatiroidi durumunda serum Ca düzeyindeki değişikliklere bağlı santral sinir sisteminin, periferik sinirlerin ve kasların fonksiyonunda bozulmalar görülebilmektedir (21).

2.3. D VİTAMİNİ METABOLİZMASI

D vitamini (Dvit) ve metabolitleri yağda çözünen vitaminlerdendir ve serum Ca düzeyi ve kemik metabolizmasındaki düzenleyici rolleri nedeniyle hormon olarak da kabul edilebilir. Dvit'in D-2 vitamini (ergokalsiferol) ve D-3 vitamini (kolekalsiferol) olarak iki formu mevcuttur. D-2 vitamini, ultraviyole ışınlar varlığında bitkiler tarafından üretilir. D-3 vitamini ise dışardan alınan belli hayvansal gıdalardan veya ultraviyole ışık cilde temas ettiğinde 7-dehidrosikolesterolden deride oluşur (23).

D vitamini karaciğerde 25(OH)D'ye ve sonrasında böbrekte 1 α -hidroksilaz enzimiyle Dvit'in aktif formu olan 1,25(OH)2D'ye dönüştürülür. 1,25(OH)2D'nin birincil etkisi, Ca'un bağırsaktan emilimini artırmaktır (24). 1,25(OH)2D yüksek konsantrasyonlara ulaştığında kemik iliğindeki monositik kök hücrelerin osteoklastlara farklılaşmasını indükleyerek ve osteoklast aktivitesini artırarak kemik rezorpsiyonunu uyarır. PTH'a göre, D vitamini kalsiyum dengesi etkisini çok daha yavaş gösterir (25).

D vitamini eksikliğinin başlıca sebepleri arasında, Dvit içeren gıdaların yetersiz tüketimi, malabsorpsiyon, Dvit'in bozulmuş 25 hidroksilasyonu, 25(OH)D'nin 1 α -hidroksilasyonunun bozulması, 1,25(OH)2D3'e karşı direnç gelişimi yer almaktadır (26). Serumda Dvit'in hangi düzeylerde tutulması gerektiği ile ilgili farklı görüşler olsa da yaygın görüş optimal plazma Dvit düzeyinin 30 ile 50 ng/mL (75–125 nmol/L) olduğudur (27).

2.4. PRİMER HİPERPARATİROİDİZM

Primer hiperparatiroidizm sık rastlanan endokrinolojik hastalıklardan biridir ve ayaktan takip edilen hastalar içinde en sık hiperkalsemi sebebidir (28). Geçmişte hastaların çoğu belirgin pHPT semptom ve bulguları ile başvuruyordu. İkinci kuşak PTH ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesi ve yaygın kullanılması ile günümüzde hastaların büyük bölümü diğer nedenlerle yapılan rutin biyokimyasal testlerle teşhis edilmektedir. pHPT'nin klinik prezentasyonu, asemptomatik hastalıktan renal ve iskelet komplikasyonlarının gözlemlendiği semptomatik hastalığa kadar değişir. Hastaların çoğunluğu minimal semptomatik veya asemptomatiktir (29).

2.4.1. Primer Hiperparatiroidizm Prevalansı

1970'li yıllarda serum Ca düzeyleri rutin olarak ölçülmeye başlamadan pHPT nadir görülen semptomatik bir hastalık olarak tanımlanırken, serum Ca düzeylerinin rutin olarak ölçülmesiyle daha yaygın görülmeye başlanmış ve asemptomatik pHPT vakaları da yakalanmaya başlanmıştır. Günümüzde pHPT prevalansı %0,26 ile %0,65 arasındadır.

Primer hiperparatiroidizm insidansı yaşla birlikte artar ve 6. dekatta pik yapar. Kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha sık görülür (30).

2.4.2. Primer Hiperparatiroidizm Etyopatogenezi

Primer hiperparatiroidizm, genelde hiperkalsemi ve bununla uyumsuz yüksek veya normal PTH seviyeleri ile karakterizedir. pHPT bir veya birden çok paratiroid bezinden normalden fazla PTH salgılanmasıyla oluşur. pHPT'nin nedenleri: Soliter paratiroid adenomu (%80) paratiroid hiperplazisi (%10-15), multipl paratiroid adenomu (%5) ve paratiroid kanseridir (<%1).

MEN1 ve CCND1, pHPT ile ilişkilendirilen genlerdir. Sporadik olarak saptanan adenomların %12-35'inde MEN1 pozitifliği saptanırken, CCND1 pozitifliği %20-40 oranında görülmektedir. Son zamanlarda pHPT'li hastalarda CDC73, CTNNB1, CDKN1B ve AIP gen pozitiflikleri de saptanmaktadır (31).

2.4.3. Primer Hiperparatiroidizm Kliniği

Primer hiperparatiroidizm günümüzde %80 üzerinde asemptomatik seyretmektedir, bununla birlikte laboratuvar tekniklerinin gelişmediği eski yıllarda ve hatta günümüzde sağlık merkezlerine erişimde zorluk yaşayan hastalarda ağır semptomlar izlenmektedir. Semptomatik pHPT hastalarında iskelet, böbrek, mide-bağırsak, nörolojik ve psikiyatrik semptomlar mevcut olup morbidite ve mortalitede artışa yol açmaktadır. Bu hastalarda kemik ağrısı ve kırıkları (özellikle vertebra kırıkları), nefrolitiazis, nefrokalsinozis, poliüri, polidipsi ve böbrek yetmezliği, anoreksi, kabızlık, peptik ülser ve pankreatit, kas atrofisi gibi semptomlar görülebilmektedir (32).

Asemptomatik hiperparatiroidili hastalar ise günümüzde daha sık karşılaşılan hasta gruplarıdır. Bu hastalar belirgin ve ağır semptomlarla seyretmese de belirsiz şikayetler mevcut olabilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bu hastalarda glukoz metabolizmasında, metabolik parametrelerinde bozulmalar olabileceği ve kardiyovasküler hastalıkların sıklığında artışa yol açabileceği gösterilmiştir (33).

2.4.4. Primer Hiperparatiroidizm Tanısı

Primer hiperparatiroidizm, popülasyon prevalansı %0,1-0,4 olan oldukça yaygın bir endokrinolojik hastalıktır. Tanı, yükselmiş veya baskılanmamış serum PTH konsantrasyonunun eşlik ettiği yüksek serum kalsiyumunun bulunmasına dayanır (34).

Primer hiperparatiroidizmden şüphe edildiğinde ya da hiperkalsemi belirlendiğinde, biyokimyasal doğrulama gerekir. Hiperkalsemiye yol açan pek çok sebep vardır. Bununla birlikte yatan hastalarda en sık sebep maligniteyken, ayaktan takip edilen hastalarda en yaygın neden pHPT'dir (35).

Günümüzde pHPT tanısı için laboratuvar değerleri kullanılır. Hiperkalsemiye eşlik eden artmış veya hiperkalsemiyle uyumsuz şekilde normal PTH değerleriyle tanı konabilir. Bazı ölçümlerde normal Ca değerleri saptansa da takiplerinde tekrarlayan bir hiperkalsemi paterni mevcuttur. Hiperkalsemiyi tespit etmek için Ca ile birlikte albümin düzeyini de kontrol etmek ve dCa düzeyini hesaplamak ve mümkünse iCa düzeyini ölçmek gerekmektedir (36).

Primer hiperparatiroidizm tanısı koymak için sekonder hiperparatiroidizmi dışlamak gerekmektedir. Bunların başlıcaları arasında, böbrek yetmezliği, Dvit eksikliği, malabsorbsiyon ile seyreden hastalıklar ve böbrek kaçış sendromu sayılabilir (37).

Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin pHPT tanısında yeri yoktur. Bununla birlikte pHPT saptanan hastada pHPT'nin ayırıcı tanısını yapmada faydası olmaktadır (38).

2.5. NORMOKALSEMİK HİPERPARATIROIDİZİM

“Normokalsemik hiperparatiroidizm” kavramı ilk olarak 50 yıl önce kullanılmıştır, fakat PTH'nin ölçümündeki zorluklar nedeniyle tartışmalı sayılmıştır. Son yıllarda, PTH testlerinin mevcudiyeti ve yaygın kullanımı ile bu durum artarak tespit edilmeye başlanmıştır (39).

Serum Ca ve iCa düzeyinin normal olduğu PTH düzeyinin yüksek olduğu durumlarda nHPT tanısı akla gelmelidir. Bununla birlikte nHPT tanısı koymak için PTH

seviyesini yükseltebilecek sekonder sebeplerin dışlanması gerekmektedir. Sekonder sebeplerin dışlandığı pHPT'si bulunan hastaların %6-8'i normokalsemik seyretmektedir (40).

Normokalsemik hiperparatiroidizm çok yeni bir tanım olmasına rağmen şu ana kadar yapılan çalışmalarda nHPT'li grubun kliniği pHPT'li hastalardakine benzer olarak kemik ve böbrek tutulumu ile seyretmektedir. nHPT'li hastalarda multipl paratiroid bezinde adenom görülme sıklığının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (40).

Mevcut bilgilere göre, nHPT, hastalar normokalsemik olsalar dahi, nefrolitiazis ve osteoporoz gibi klinik komplikasyonlara sahip olabileceğini göstermektedir (41).

2.5.1. Normokalsemik Hiperparatiroidizmin Patofizyolojisi

Primer hiperparatiroidizmde normal serum Ca konsantrasyonunun korunmasını sağlayan birkaç olası mekanizma düşünülmektedir. nHPT'si olan hastalarda, serum toplam Ca konsantrasyonunun, iCa'daki beklenen artışı güvenilir bir şekilde yansıtmayabileceği, bu sebeple serum Ca düzeyinin doğrudan ölçümünün normal serum Ca düzeyini göstermede yetersiz olacağı öne sürülmüştür. Yaygın olarak kabul edilen diğer bir açıklama, nHPT'in erken ve/veya hafif bir pHPT çeşidi olduğudur. Normal serum Ca konsantrasyonuna sahip hiperparatiroidizimli hastalarda plazma PTH konsantrasyonu, hiperkalsemili hastalara göre daha düşüktür. Bununla birlikte paratiroid bezi ağırlığının hastalığın süresine bağlı olduğu görüşünü destekleyen hiçbir veri yoktur. Aksine, mevcut veriler, pHPT'si olan hastalarda PTH sekresyonunun yıllarca sabit kaldığını göstermektedir (30).

Bir çalışmada, pHPT mevcut hastalarda normal serum toplam Ca konsantrasyonunun korunmasının, PTH'nin etkisine karşı renal tübüler direncin bir sonucu olabileceğini öne sürülmüştür. nHPT'si olan hastalar normal tübüler Ca reabsorpsiyonuna sahipken, hiperkalsemik pHPT'li hastalarda tübüler Ca reabsorpsiyonunun serum Ca konsantrasyonu ile orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (30).

2.5.2. Normokalsemik Hiperparatiroidizmde Klinik

Normokalsemik hiperparatiroidili grubun 1 yıllık takibini içeren bir çalışmada hastaların %45'inde osteoporoz, %4,5'inde fraktür ve %14'ünde böbrek taşı saptanmıştır (1).

Bir başka çalışmada nHPT'li hastalar ile hiperkalsemik pHPT'li hastalar arasında asemptomatik hasta oranında fark saptanmamıştır (42).

İspanya'da postmenapozal kadınların dahil edildiği, nHPT'li grubun, sHPT'li grupla kıyaslandığı bir çalışmada iki gruptaki hastaların kemik mineral dansitesi sHPT'li hastaların ortalama Dvit düzeyi daha düşük olmasına rağmen benzer saptanmıştır (43).

2.5.3. Normokalsemik Hiperparatiroidizmde Tanı

Klasik pHPT'nin hafif ve orta dereceli hiperkalsemisi bulunan formunda lipoprotein anormallikleri, hipertansiyon, glukoz intoleransı ve kardiyovasküler hastalıktan kaynaklanan artmış morbidite ve mortalite vardır. Ayrıca, bu hastaların çoğunda düşük kemik mineral yoğunluğu tespit edilmiştir. Başarılı pHPT cerrahisi sonrası PTH ve Ca düşüşü sağlandığında; kardiyovasküler olaylar, kemik kırıkları ve mortalite riskinin azaldığı gösterildiğinden bu hastaların tanı ve tedavisi önemlidir (44). Bununla birlikte nHPT'de, pHPT gibi artmış kardiyovasküler olaylar, kemik kırığı riski olabileceğini gösteren çalışmalar vardır.

Normokalsemik hiperparatiroidizm tanısı konulurken sHPT'ye yol açabilecek tüm nedenler dışlanmalıdır (45).

Normokalsemik hiperparatiroidizm, normal aralıktaki iCa ya da albümine göre hesaplanmış dCa seviyelerine, PTH yükselmesinin eşlik ettiği ve sekonder nedenleri dışlandıktan sonra sürekli yüksek seyreden PTH seviyeleri ile karakterizedir. Bu nedenle total serum Ca'un albümin düzeyine göre düzeltilmesi ve iCa ölçülmesi tanı için önemlidir. nHPT tanısı için normal dCa veya iCa varlığında PTH yüksekliği 3-6 ay aralıklarla 2 kez tespit edilmelidir (46).

Albümine olan Ca afinitesi alkaloz ile artarken, asidoz ile azalır, bu nedenle iCa seviyeleri pH'dan oldukça etkilenir. iCa ölçümü ayrıca çoğu laboratuvarında sıklıkla hatalı sonuç verebilmektedir. O yüzden serum Ca, iCa ve dCa birlikte değerlendirilmelidir (47).

2.5.4. Normokalsemik Hiperparatiroidizmin Ayırıcı Tanısı

a. Vitamin D eksikliği: sHPT'li hastaların yaklaşık 2/3'ünün sebebi VitD eksikliğidir. D vitamini eksikliğinin, diyetle alımda azalma, malabsorbsiyon, güneşe maruziyette azalma gibi çeşitli sebepleri vardır. Yaşlı, obez hastalarda Dvit eksikliği daha sık görülür. Dvit eksikliğinin tanısında 25-(OH)D düzeyi kullanılır. Düşük 25(OH)D düzeyi, 1,25(OH)D düzeyinin azalmasına ve dolayısıyla Ca emiliminde azalmaya yol açar, ancak bunun sonucunda artan PTH salgısı, 1,25(OH)D üretimini artırır.

D vitamini eksikliği 25-OH-D vitamini seviyesinin 20 ng/mL'nin (50 nmol/l) altına düşmesi olarak tanımlarken, nHPT teşhisi için sınır değer 30 ng/mL (75 ng/mL) üstünde olması gerekmektedir, çünkü bazı hastalarda 25(OH)D düzeyi 30 ng/mL'nin altına düştüğünde PTH'de artış görülebilir (48).

b. Renal Klirenste Azalma: Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 60 ml/dk'nın altına düştüğünde PTH düzeyi artmaya başlar. Bu nedenle nHPT tanısı koyabilmek için GFR'nin 60 ml/dk'nın üzerinde olması gerekmektedir (49).

c. İlaç Kullanımı: Tiyazid grubu diüretikler ve lityum kullanan hastalarda artan PTH seviyeleri tespit edilmiştir. Bu ilaçları kullanan hastalarda PTH yüksekliği varsa ilaç kullanımına bağlanabilir. Bu ilaçlar kesilebiliyorsa birkaç ay kesildikten sonra PTH yüksekliği devam ederse nHPT düşünülebilir (50).

d. İdiopatik hiperkalsiüri: İdrar kalsiyumunda artış bulunan vakalarda idiyopatik hiperkalsiüri ve nHPT'ye bağlı hiperkalsiüriyi arasında ayırıcı tanı yapmak için hastalara düşük doz (12,5-25 mg/gün) hidroklorotiyazid verilir. Böylece idiyopatik hiperkalsiüri hastalarında idrar kalsiyumu azalır, artmış olan PTH değeri normal seviyeye geriler. nHPT hastalarında ise idrar kalsiyumu ve PTH yüksekliği sebat eder. Hatta bu hastalarda hiperkalsemi dahi gelişebilir (1).

e. Loop Diüretikleri: Loop diüretikleri alan hastalarda hiperkalsiüri ve hiperparatiroidi görülebilir. Bu hastalarda nHPT tanısı koymak için loop diüretik tedavisine ara verilmelidir (1).

f. Malabsorpsiyon ile İlgili Gastrointestinal Hastalıklar: Bu hastalar ağır gastrointestinal semptomlarla prezente olabileceği gibi asemptomatik de olabilir. Normal değerlerin alt sınırına yakın Ca, Dvit düşüklüğü ve hipokalsiüri tanıda yardımcı olur (48).

2.6. METABOLİK SENDROM

Kardiyovasküler hastalıklar, birçok gelişmiş veya gelişmekte olan ülkede morbidite ve mortalitenin halihazırda en büyük nedenidir. MetS, kardiyovasküler hastalık için çok önemli bir risk faktörüdür. MetS'nin genel prevalansı tüm dünyada artış göstermektedir ve yüksek kalorili, yüksek yağlı diyet tüketiminin artışı, düşük fiziksel aktivite, modern yaşam tarzlarının benimsenmesi; gelişmekte olan ülkelerde MetS'nin artmasına neden olmaktadır. MetS, insülin direnciyle yakından ilişkilidir. Ayrıca insülin direnci genetik faktörlerden de etkilenir ve sıklığı farklı popülasyonlar arasında önemli ölçüde değişmektedir. Obezitede artış ve fiziksel aktivitede azalma MetS sıklığına önemli ölçüde katkıda bulursa da genetik yatkınlık gibi diğer faktörler de rol oynayabilir (51).

2.6.1. Metabolik Sendrom Bileşenleri

a.İnsülin Direnci: Endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtıdır. Genelde hiperinsülinemi ile birlikte seyrederek, çoğu zaman hiperglisemi mevcut değildir. Hiperglisemi, insülin direncinin son evresinde görülür. İnsülin direncinin MetS'nin altta yatan bir sebebi ve özelliği olduğu düşünülmektedir. Bu iki tablo sürekli bir arada anılmakta ve düşünülmektedir. Genetik faktörler, fetal malnütrisyon ve viseral yağ dokusundaki artış, insülin direnci ve MetS'nin patofizyolojisinde yer almaktadır. Normal popülasyonda %25, bozulmuş glukoz toleransına sahip hastalarda %60, ve Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) hastalarında %60-75 oranında insülin direnci vardır (52).

Metabolik sendrom tedavisindeki en önemli faktörler, kilo yönetimi ve uygun fiziksel aktivite düzenine ulaşılmasıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, diyet değişikliğinin ve artırılmış fiziksel aktivitenin, bozulmuş glukoz toleransından T2DM'ye geçişi geciktirebileceğini ve/veya önleyebileceğini ve MetS'li hastalar için ilgili tedavi paradigmasını sağlayabileceğini göstermektedir (53). Bu sendromun bireysel farklılıklarının uygun yönetimi, morbidite ve mortaliteyi azaltabilir (54). Kilo yönetimi ve fiziksel aktivite konusunda hastaların, sağlık çalışanlarının ve toplumun eğitimi MetS ve insülin direnciyle savaşmak için elimizdeki en önemli silahlardır (55). Hastaların büyük çoğunluğunda MetS'in temel nedenleri hatalı beslenme ve yetersiz fiziksel aktivite olduğundan, bu sendromun yüksek prevalansı, tüm dünya ülkelerinin önemli önlemler almalarını gerektirmektedir (56).

b. Artmış Bel Çevresi: Abdominal obeziteyi tespit etmek için kullanılan en pratik yöntem bel çevresi (BÇ) ölçümüdür. Abdominal obezite, insülin direncinin en önemli göstergesidir (57). Obez hastaları MetS yönünden araştırması gerekir abdominal obezite açısından Beden kütle indeksi (BKI) yerine BÇ ölçümü kullanılmalıdır (58). BÇ ölçümü, spina iliaka anterior superiorun en çıkıntılı üst kısmından yapılır (59).

c. Dislipidemi: MetS hastalarında trigliserid (TG) genelde yüksek seyrederken, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol (HDL-K) düşük saptanır. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol (LDL-K) düzeyi ise genelde değişmemiş olarak bulunur. İnsülin direnci ilerledikçe HDL-K düşme eğiliminde ve TG ise artma eğiliminde seyreder (60). HDL-K'deki düşme ve hipertrigliseridemi kardiyovasküler hastalık riskinde artışa yol açar (61).

d. Hipertansiyon: Primer (esansiyel) HT'nin altında yatan sebeplerden birisi de genelde insülin direncidir. İnsülin santral sempatik aktiviteyi uyarak su ve tuz tutulumunu arttıran hipertansif etki gösteren bir hormondur; fakat bu durum fizyolojik koşullarda oluşan periferik vazodilatasyon ile dengelenir. İnsülin direnci geliştiği durumdaysa bu mekanizma bozulur ve periferik vazodilatör etkisine direnç geliştiği için vazopressör etki dengelenemez ve hipertansiyon gelişir (62).

2.6.2. Metabolik Sendromda Tanı

Metabolik sendrom tanısı için çeşitli kurumlarca farklı zamanlarda çeşitli tanı kriterleri tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1999 yılında insülin direncinden de bahseden ve insülin direncini tanı kriterleri arasında tutan kriterler belirlemiştir. 2001 yılında insülin direncini içermeyen fakat daha sıkı metabolik sınır değerler hedefleyen Ulusal Kolesterol Eğitim Programı 3. Erişkin Tedavi Paneli (NCEP ATP III) tanı kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanı kılavuzu yayınlanmıştır. Daha sonrasında Amerikan Klinik Endokrinoloji Deneği (AACE) MetS tanımı yaparken ilk defa oral glukoz tolerans testi (OGTT)'nden bahsetmiştir ve insülin direncine de yer vermiştir (54). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2006 yılında farklı popülasyonlarda BÇ sınır değerlerini ayrı tutarak ve sınır plazma glukoz değerini 100 mg/dl seviyesine çekerek yeni bir tanımlama yapmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Metabolik sendrom tanımları (54)

IDF	NCEP	DSÖ	AACE
Glisemi anormalliği ve başka 2 kriter varlığında tanı konur	3 veya daha fazla kriter varlığında tanı konur	Glisemi anormalliği ve başka 2 kriter varlığında tanı konur	Risk faktörlerini gösterir
APG 100-125 mg/dl arasında veya T2DM	APG 110-125 mg/dl arasında	Glikoz intoleransı, T2DM veya insülin direnci	APG 110-125 mg/dl arasında ya da OGTT 2. Saatte glukoz >140 mg/dl
Kadınlarda BÇ >80 cm, erkeklerde BÇ >94 cm	Kadınlarda BÇ >88 cm, erkeklerde BÇ >102 cm	BKİ ≥ 30 kg/m ² , kadınlarda BÇ/KÇ > 0,85; erkeklerde BÇ/KÇ > 0,90	BKİ >25 ya da kadınlarda BÇ >88 cm, erkeklerde BÇ >102 cm
TG ≥ 150 mg/dl	TG ≥ 150 mg/dl		TG >150 mg/dl ya da kadınlarda HDL <50 mg/dl, erkeklerde HDL <40 mg/dl
KB $\geq 130/85$ mm/Hg	KB $\geq 130/85$ mmHg	KB $\geq 160/90$ mmHg	KB $\geq 130/85$ mmHg
	Erkeklerde HDL <40 mg/dl, kadınlarda HDL <50 mg/dl	Mikroalbuminüri	

AACE: Klinik Amerikan Endokrinoloji Derneği, APG: Açlık plazma glukozu, BÇ: Bel çevresi, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, KB: Kan basıncı, KÇ: Kalça çevresi, NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, TG: Trigliserid, BKİ: Beden kütle indeksi

2.6.3. Metabolik Sendromla İlişkili Hastalıklar

a.Koroner Arter Hastalığı: MetS ilk tanımlanmaya başlandığında fark edilen ilk klinik tablolardan biri bu hasta gruplarında kardiyovasküler hastalıklar adına artmış risk faktörü bulunmasıdır. Bu gözlemler üzerine günümüzde oldukça kabul gören kardiyovasküler hastalıklardaki artış riskini gösteren Framingham Risk Skoru (FRS) geliştirilmiştir (61). MetS aterosklerozun erken ortaya çıkmasında risk faktörüdür. MetS'li hastalarda Koroner Arter Hastalığı riski 1,5-3 kat artmıştır. Kardiyovasküler ölüm oranı MetS hastalarında %12 saptanmışken, MetS bulunmayan hastalarda %2,2 saptanmıştır (52).

b.Tip 2 Diabetes Mellitus: Son yıllarda T2DM sıklığı gitgide artmaktadır. T2DM hem çevresel hem de genetik faktörlerin neden olduğu karmaşık bir hastalıktır. İnsülin üretiminde ve/veya insülin etkisindeki kusurdan kaynaklanan kronik olarak kan glukozu yüksekliğiyle seyreden bir hastalıktır. İnsülin direnci prediyabetin temel mekanizması olarak kabul edilirken, insülin sekresyonundaki kusurlar T2DM'nin temel patofizyolojik özelliği olarak kabul edilir. T2DM heterojen bir hastalık olmasına rağmen, T2DM'li hastaların çoğunda insülin direnci ve MetS vardır. İnsülin direnci, hiperinsülinemi, dislipidemi ve obezite hastaların %75 ila 85'inde T2DM'ye ilerlemeden önce mevcuttur (61).

MetS sıklığı T2DM sıklığını arttırır. MetS'li bireylerde T2DM riski, MetS olmayan hastalara göre beş kata kadar daha yüksektir. Hem MetS hem de insülin direnci bulunan hastalarda T2DM gelişme riski 6-7 kata kadar artmaktadır (62).

c.Non-Alkolik Yağlı Karaciğer: Non-alkolik yağlı karaciğer, hafif steatozdan, Non-alkolik steatohepatit (NASH)'e ve siroza kadar bir klinik tablo içerir. Karaciğer enzimlerinde yükselme ve/veya karaciğer yağlanması olan hastalarda, karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin yokluğunda görüntüleme ile NASH'in tanısı konulabilir. Bununla birlikte tanı için altın standart karaciğer biyopsisidir. NASH prevalansı, genel popülasyonda %3 ila %36 arasında değişmektedir. Obez bireylerin %95'inde, T2DM'li hastaların %70'inde karaciğerde yağlanma mevcuttur. Ek olarak yağlı karaciğer MetS'nin güçlü bir göstergesidir

ve tüm MetS bileşenleriyle ilişkilidir. MetS'li hastalarda karaciğer yağ içeriği MetS olmayan bireylere göre 4 kata kadar artmaktadır (61).

d.Polikistik Over Sendromu: Polikistik over sendromu (PKOS), anovülasyon, androjen fazlalığı ve insülin direnci ile karakterize bir klinik tablodur. PKOS'lu hastalar doğurganlık problemi ve androjen fazlalığının klinik belirtileri ile ilgili problemlerin yanısıra, T2DM ve kardiyovasküler hastalıklar için de risk altındadırlar. Bu nedenle, PKOS ve MetS arasında önemli bir ilişki vardır. Aşırı kilolu veya obez kadınlarda %28'e varan oranlarla PKOS mevcuttur. MetS gibi PKOS'un da patofizyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Patofizyolojisinde overler, hipotalamo-hipofizer aks ve insülin direncinin hepsinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (61).

e.Obstrüktif Uyku Apne Sendromu: Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), obezitenin potansiyel olarak risk faktörüdür ve artan BKİ ile ilişkilidir. İnsülin direnci ile OSAS arasında da bir ilişki vardır. Ayrıca OSAS, MetS'de görüldüğü gibi artan inflamasyon ve azalmış adiponektin konsantrasyonları ile ilişkilidir (61).

f.Hipogonadizm: PKOS'lu kadınlar nasıl MetS için daha büyük risk altındalarsa, aynı şekilde MetS'li erkeklerde de gonadal ve erektil disfonksiyon arasında artan bir ilişki vardır. MetS'li erkeklerde hipogonadizm prevalansı daha yüksektir; ayrıca hipogonadizm MetS ve T2DM gelişimi için bir risk faktörüdür (61).

g.Primer Hiperparatiroidizm: pHPT, popülasyonun yaklaşık %1-2'sinde bulunan ve menopoza sonrası kadınlarda görülme sıklığı artan bir hastalıktır. MetS varlığı, kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin artmasıyla ilişkilidir. pHPT'de de MetS patogeneziyle ortak mekanizmaların olduğunu öne sürülmüştür ve kardiyovasküler risk oranında artışa sebep olmaktadır. MetS'nin plazma Ca ve PTH'deki bozukluklarla ilişkili olduğunu ve bu maddelerin artan düzeylerinin NCEP kriterleri ile bağlantılı olarak bulunduğu düşünülmektedir (64, 65).

h. Normokalsemik Hiperparatiroidizm: Son yıllarda nHPT ile MetS arasında ilişki bulunduğuna yönelik çalışmalar yayınlanmıştır. nHPT'li hastalarda, pHPT'li hastalardan geri kalmayacak düzeyde glisemik tablonun kötüleştiği ve APG, insülin direnci değerlerinin arttığı tespit edilmiştir. nHPT'li hastaların lipid profili de glisemik tablo gibi kötüleşmiştir, LDL-K, TG düzeyleri artarken; HDL-K'ün düştüğü saptanmıştır (64,68). nHPT'li hastalarda normal popülasyona göre MetS prevalansının arttığını gösteren çalışmalar vardır (64,65).

Biz de bu sebeple, takip etmekte olduğumuz nHPT'li hastaların MetS riskini tespit etmek ve MetS'in doğurabileceği problemlere karşı hastaları korumak amacıyla bu retrospektif çalışmayı planladık.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğinde nHPT tanısı ile takip edilmekte olan 88 hasta ve başka ön tanılarla poliklinikte tetkik edilmiş, PTH ve Ca düzeyleri normal seviyelerde bulunan 80 kişiyi kontrol grubu olarak, “NCEP-ATP III 2001 Mets tanı kriterleri”ne göre retrospektif olarak inceledik. Araştırmamız için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı’ndan 30.03.2021 tarih ve 2021.69.03.09 no’lu karar ile izin alındı (Ek 1). nHPT’li gruptaki hastaların 79’u (%89) kadın, 9’u (%11) erkek olarak bulunması sebebiyle yaş ve cinsiyet dağılımı açısından uyumlu olması bakımından, kontrol grubuna alınan 80 kişinin 70’i (%87,5) kadın, 10’u (%12,5) erkek olarak çalışmaya dahil edildi. Dahil edilme kriterleri: 18 yaş üstünde ve 75 yaş altında olmak, kadınlar için gebe olmamak, böbrek ve karaciğer yetmezliği bulunmamak, malignitesi ve Ca ve PTH aksına etki edebilecek diğer sistemik hastalıkları olmamak olarak belirlenmiştir.

Normokalsemik hiperparatiroidi tanısı, poliklinikte en az 2 kez bakılan yüksek PTH ve normal Ca düzeyleri tespit edilen ve en az 3 aylık arayla PTH yüksekliği devam eden hastalarda; kronik böbrek yetmezliği, osteomalazi, malabsorbsiyon, Dvit eksikliği gibi sHPT’ye yol açabilecek olan sebepler ekarte edilerek konuldu.

Bu laboratuvar değerlerini karşılayan hasta ve kontrol grubundaki bireylerin verileri hastane otomasyon kayıtlarından retrospektif olarak incelendi. Ölçülmüş olan boy, kilogram değerleri, BÇ, kalça çevresi (KÇ), KB düzeyleri kayıt edildi. Hastaların BKİ: kilogram cinsinden vücut kütle sinin, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile kg/m^2

cinsinden hesaplanarak kaydedildi. Hastaların açlık plazma glukoza (APG), lipid profili (Total Kolesterol (TK), HDL-kolesterol (HDL-K), LDL-kolesterol (LDL-K), TG değerleri), total Ca ve albümin değerleri kullanılarak hesaplanan düzeltilmiş serum Ca düzeyleri kaydedildi.

Metabolik sendrom bileşenlerinde yer alan APG, kolesterol ve lipid değerleri günümüzde iç hastalıkları polikliniklerinde ilk istenen tetkikler arasında yer almaktadır (21). Bu sebeple çalışmamızda tüm olguların APG ve lipid değerlerine ulaşmış olduk. En az 8-10 saat gecelik açlık sonrası sabah saatlerinde alınmış laboratuvar değerleri kullanıldı. Lipid düşürücü ilaçların lipid düzeyine etki etmemesi için ilaç kullanmayan hastalar ya da hastaların lipid düşürücü almadıkları dönemdeki lipid değerleri kullanıldı. Kontrol grubunda da aynı özelliklere dikkat edildi.

Metabolik sendromun tanımlanması için farklı kriterler olmasına rağmen, hepsi MetS'in temel bileşenlerinden obezite (BÇ), insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyonu içermeleri bakımından ortak özelliğindedir (13). MetS'nin ilk resmi tanımı 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılmıştır (15). Bu tanım öncelikle hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı (IGT) veya tanı koymak için mevcut olması gereken Tip 2 Diyabet tanısı ile tanımlanan insülin direncinin varlığına odaklanmıştır. WHO'ya göre, MetS'li bireyleri tanımlamanın birincil amacı, KVH gelişme riski yüksek olan hastaları ve diyabet gelişme riski yüksek olan diyabetik olmayanları belirlemektir. 2001 yılında, NCEP-ATP III, yaygın klinik ölçümlere dayanan yeni bir dizi kriter yayınladı: BÇ, kan lipidleri, KB ve APG. NCEP-ATP III tanımı daha önce yayınlanan tanımlardan farklılık gösterir, çünkü "insülin direnci" varlığı kendi başına tanı koymak için gerekli bir kriter değildir. Yine, MetS'nin NCEP-ATP III tanımının birincil amacı, geleneksel kardiyak risk faktörlerinin ötesine geçen yüksek KVH riski taşıyan bireyleri belirlemektir (54). Biz de çalışmamızda daha kapsayıcı tanımlar taşıyan NCEP-ATP III kriterlerini kullandık. Bu doğrultuda MetS tanısı koymak için ele aldığımız kriterler:

- 1)Bel çevresi kadınlarda>88 cm, erkeklerde>102 cm olması,
- 2)Trigliserid>150 mg/dl olması,
- 3)Erkeklerde HDL<40 mg/dl, kadınlarda HDL<50 mg/dl olması,
- 4)Kan Basıncı>130/85 mmHg olması,

5)Açlık Plazma Glukozu>110 mg/dl olması.

Bu kriterlerden 3 veya daha fazlasını taşıyan vakaları MetS'li hastalar olarak kabul ettik (54).

Ayrıca BÇ ölçümü için sınır değer olarak ülkemize özgü "Türk kesme değeri" de kullanıldı. Bu sebeple çalışmamızda BÇ kadınlarda: >90 cm, erkeklerde >100 cm olacak şekilde de incelendi ve buna göre MetS sıklığı da hesaplandı.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Analizlerin uygulamasında IBM SPSS 22.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleriyle ($\pm 1,5$) kontrol edildi. Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik ve klinik özellikleri tanımlayıcı istatistiksel analizlerle (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) incelendi. Araştırmada değerlendirilen hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler, KB, serum açlık kan glukozu, Ca, albümin, dCa P, PTH, 25-OH-D vitamini, TK, LDL-K, HDL-K, TG ortalamalarının karşılaştırılması Bağımsız Gruplar t testi ve Mann Whitney U testine göre yapıldı.

Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet, MetS tanı kriterleri oranlarını açıklamada Ki-Kare Analizi kullanıldı. Araştırmada değerlendiren kişilerin MetS riski ile ilişkili olabilecek değişkenlerin etkileri Çok Değişkenli Binary Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Toplam 88 nHPT'li hasta ve 80 kontrolle yapılan retrospektif çalışmada; nHPT'li gruptaki hastaların 79'u (%89) kadın, 9'u (%11) erkek; buna uygun olarak da kontrol grubundaki 80 hastanın 70'i (%87,5) kadın, 10'u (%12,5) erkekti. Cinsiyet oranları bakımından hasta ve kontrol grupları dengeliydi ($X^2=0,09$, $p=0,763$). nHPT hasta grubunda yaş ortalaması $59,4\pm 9,3$; kontrol grubunda yaş ortalaması $56,6\pm 10,7$ olarak saptandı. Yaş dağılımı bakımından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark tespit edilmedi ($p=0,08$).

Normokalsemik hiperparatiroidili grup ve kontrol grubu arasında Ca, albumin, düzeltilmiş Ca, P, 25-OH-D vitamini ortalamaları arasında fark tespit edilmezken, PTH ortalamaları beklenen şekilde hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,001$), (Tablo 2).

Tablo 2. nHPT ve kontrol grubunun Ca, albümin, dCa, P, PTH ve 25-OH-D ortalamalarının karşılaştırılması

	nHPT		Kontrol		Analiz	P
	Ort.	SS.	Ort.	SS.		
Ca	9,56	,51	9,54	,34	t=0,20	0,842
Alb	4,46	,32	4,41	,36	t=0,90	0,370
dCa	9,21	,47	9,22	,27	t=-0,09	0,931
P	3,44	,49	3,51	,47	t=-0,84	0,401
PTH	104,86	29,89	41,88	10,51	Z=-10,99	<0,001
25-OH-D	31,06	10,31	28,08	10,03	t=1,87	0,064

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, t: Bağımsız Gruplar t testi, Z: Mann Whitney U testi, Alb: Albumin, nHPT: Normokalsemik hiperparatiroidi, Ca: Kalsiyum, dCa: Düzeltilmiş kalsiyum, P: Fosfor, PTH: Parathormon, 25-OH-D: 25-hidroksi vitamin D3

Normokalsemik hiperparatiroidi ve kontrol grubu arasında boy ve kilo ortalamaları bakımından istatistiksel açıdan fark bulunmazken; nHPT grubundaki kişilerin BKİ değerlerinin, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu (p=0,013). Benzer şekilde hasta grubundaki kişilerin BÇ, KÇ ve Bel/Kalça Oranları ortalama değerleri kontrol grubundaki kişilere kıyasla anlamlı seviyede daha yüksek (p<0,001) bulundu (Tablo 3).

Tablo 3: nHPT ve kontrol grubunun antropometrik ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması

	nHPT		Kontrol		Analiz	P
	Ort.	SS.	Ort.	SS.		
BOY	158,13	8,10	160,09	7,63	t=-1,58	0,116
KİLO	78,87	15,73	73,67	12,09	t=1,96	0,063
BEDEN KİTLE İNDEKSİ	31,52	6,45	28,85	4,88	Z=-2,48	0,013
BEL ÇEVRESİ	105,54	13,72	94,81	14,56	Z=-4,13	<0,001
KALÇA ÇEVRESİ	117,27	13,22	110,56	11,16	t=3,48	0,001
BEL/KALÇA	0,90	0,06	0,85	0,08	t=4,05	<0,001

nHPT: Normokalsemik hiperparatiroidi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, t: Bağımsız Gruplar t testi, Z: Mann Whitney U testi

Hasta ve kontrol grubunda sistolik ve diyastolik KB ortalamalarının istatistiksel açıdan benzer olduğu bulundu (p=0,242), (Tablo 4).

Tablo 4. nHPT ve kontrol grubunun KB ortalamalarının karşılaştırılması

	nHPT		Kontrol		Analiz	P
	Ort.	SS.	Ort.	SS.		
SİSTOLİK KB	135,73	20,64	131,12	13,41	Z=-1,17	0,242
DİYASTOLİK KB	83,72	10,77	82,37	9,17	t=0,86	0,394

nHPT: Normokalsemik hiperparatiroidi, KB: Kan basıncı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, t: Bağımsız Gruplar t testi, Z: Mann Whitney U testi

Normokalsemik hiperparatiroidi grubundaki kişilerin APG ortalamalarının kontrol grubundaki kişilere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,001$). Yine benzer şekilde TK ve LDL-K ortalamaları hasta grupta belirgin biçimde yüksek iken, TG bakımından bu farklılık biraz daha az anlamlılık düzeyinde idi ($p=0,041$). HDL-K düzeyleri ise her iki grupta istatistiksel açıdan benzer bulundu ($p=0,697$), (Tablo 5).

Tablo 5. nHPT ve kontrol grubunun açlık kan glukozu ve lipid düzeylerinin karşılaştırılması

	nHPT		Kontrol		Analiz	P
	Ort.	SS.	Ort.	SS.		
AÇLIK PLAZMA GLUKOZU	109,78	18,39	96,58	10,64	Z=-4,95	<0,001
TOTAL KOLESTEROL	214,65	46,09	192,51	40,06	t=3,26	0,001
LDL-K	133,32	36,97	111,91	30,95	t=3,99	<0,001
HDL-K	54,81	13,77	54,25	13,91	t=0,73	0,697
TRİGLİSERİD	148,28	62,87	130,31	46,74	t=2,06	0,041

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, t: Bağımsız Gruplar t testi, Z: Mann Whitney U testi

Hasta ve kontrol grubunda MetS bileşenleri bakımından BÇ ve APG açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenirken; diğer bileşenler olan HDL-K düşüklüğü, TG yüksekliği ve KB yüksekliği bakımından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. nHPT ve kontrol grubunun MetS tanı kriterleri oranlarının karşılaştırılması

		nHPT		Kontrol		X2	P
		n	%	n	%		
BÇ, K>88 cm, E>102 cm	Yok	13	15,9	24	25,0	4,60	0,032
	Var	69	84,1	56	65,0		
TG>150 mg/dl	Yok	46	56,1	55	68,8	2,76	0,097
	Var	36	43,9	25	31,3		
HDL-K, E<40 mg/dl, K<50 mg/dl olması	Yok	56	68,3	56	70,9	0,13	0,721
	Var	26	31,7	23	29,1		
KB>130/85 mm Hg	Yok	58	70,7	59	73,8	0,18	0,668
	Var	24	29,3	21	26,3		
APG>110 mg/dl	Yok	52	63,4	62	87,5	12,63	<0,001
	Var	30	36,6	18	12,5		

BÇ: Bel çevresi, KÇ: Kalça çevresi, TG: Trigliserid, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol, KB: Kan basıncı, APG: Açlık plazma glukoza, K: Kadın, E: Erkek, X2: Ki-Kare Analizi

Gruplar MetS var veya yok olarak 2 ayrı biçimde ifade edildiğinde, nHPT grubunda MetS'nin daha fazla görüldüğü bulundu (p=0,032), (Tablo 7).

Tablo 7. nHPT ve kontrol grubunun MetS tanı oranlarının karşılaştırılması

		nHPT		Kontrol		X2	P
		N	%	N	%		
MetS	Yok	55	67,1	62	77,5	4,60	0,032
	Var	27	32,9	18	22,5		

nHPT: Normokalsemik hiperparatiroidi, MetS: Metabolik sendrom X2: Ki-Kare Analizi

Metabolik sendrom tanısı için MetS bileşenlerinden BÇ sınır değerlerini kadınlarda >90 cm, erkeklerde >100 cm aldığımızda, nHPT'li grupta BÇ yüksekliği anlamlı derecede daha fazla bulundu (p=0,030). Buna bağlı olarak MetS var ya da yok diye değerlendirildiğinde, nHPT grubunda MetS'nin anlamlı derecede daha fazla görüldüğü bulundu (p=0,029), (Tablo 8).

Tablo 8. Türk kesme değerine göre nHPT ve kontrol grubunun BÇ ve MetS tanı oranlarının karşılaştırılması

		nHPT		Kontrol		X ²	P
		n	%	n	%		
BÇ, K>90 cm, E>100 cm	Yok	20	24,3	36	45,0	4,87	0,030
	Var	62	75,6	44	55,0		
MetS	Yok	56	68,2	51	63,75	4,92	0,029
	Var	28	34,1	19	23,75		

BÇ: Bel çevresi, K: Kadın, E: Erkek, nHPT: Normokalsemik hiperparatiroidi, MetS: Metabolik sendrom, X²: Ki-Kare Analizi

5. TARTIŞMA

Laboratuvar tetkiklerinin günümüzde sık kullanılmasıyla birlikte normal serum Ca ve artmış PTH seviyeleriyle karakterize yeni bir hasta grubu, ilk defa 2008 yılında düzenlenen uluslararası seminerde nHPT'li hasta grubu olarak tanımlanmıştır (22). nHPT tanısı için Ca normal aralıkta iken PTH yüksek olabileceği tüm nedenler dışlanmalıdır (1). Biz de çalışmamıza 3 ila 6 aylık periyotlarda en az 2 defa bakılan PTH düzeyi yüksek ve Ca düzeyi normal olan hastaları dahil ettik. Bu hasta grubu, nHPT tanısıyla endokrinoloji poliklinik takibinde olan hastalar idi. Hepsinin nHPT yapabilecek diğer sekonder sebeplerin dışlanması amacıyla yapılan iCa, Serum 25-OH Dvit, tGFR gibi değerleri mevcuttu. Bu değerlerin normal aralıkta olması sebebiyle nHPT tanısı almışlardı.

Günümüzde pHPT hastalarında iskelet ve böbrek komplikasyonları nadiren görülmektedir ve şimdi dikkatler daha çok artmış kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye yol açabilecek metabolik değişiklikler gibi pHPT'nin daha az bilinen komplikasyonlarına odaklanmıştır (1). Doğrudan insülin duyarlılığını araştıran çalışmalar (klemp çalışmaları ve minimal model teknikleri gibi altın standart yöntemler aracılığıyla) bu hastalarda insülin direncinin arttığını doğrulamıştır (23). Biz de bu sebeple nHPT'li grupta bu risk faktörlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre farklılık gösterip göstermediğini incelemeyi planlayarak bu çalışmayı gerçekleştirdik.

Primer hiperparatiroidizm ve nHPT insidansı 50 yaşından sonra artar. Kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat fazla görülür (1). Bizim de çalışmamızda nHPT'li grupta demografik

özellikler bakımından hastalarımızın çoğu orta yaşta ve kadın ağırlıklı idi (79 kadın, 9 erkek). Kontrol grubunu zaten hasta grubuna uygun olarak seçmiştik. Sonuçlarımızın da doğruladığı biçimde, nHPT açısından 50 yaş üstü kadın hastaların tetkik edilmesi uygun olacaktır.

Metabolik sendrom bileşenlerinin önemli bir kısmı fizik muayene bulgularından oluşmaktadır. Boy, kilo, BKİ, BÇ, KÇ gibi antropometrik ölçümler; sistolik ve diyastolik KB'ları fizik muayenede saptanan MetS bileşenlerindedir ve MetS tanı ve takibinde önemli yer tutmaktadırlar (21).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun BKİ düzeyleri karşılaştırıldığında nHPT'li grupta BKİ ortalaması $31,52 \pm 6,45$ kg/m² iken, kontrol grubunda bu oran $28,85 \pm 4,88$ kg/m² saptandı. Böylece nHPT'li grubun BKİ kontrol grubuna göre artmış bulundu. Ahlström ve ark.'nın yaptığı çalışmada pHPT'li grubun ortalama BKİ $28,5 \pm 4,8$ kg/m²'yken, kontrol grubunun BKİ ortalaması $26,1 \pm 4,3$ kg/m² ölçülmüş olup, pHPT'li grubun BKİ ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (64).

Kozan ve ark.'ın Türkiye'de yaptığı bir çalışmada MetS'li bireylerde en sık saptanan bileşenin abdominal obezite olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada NCEP-ATP III tanı kriterlerine göre taranan (BÇ için sınır: kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm) 4259 bireyin 1541'inde abdominal obezite tespit edilmiş ve abdominal obezite prevalansı %36,2 saptanmıştır (51).

Çalışmamızda, NCEP-ATP III'e göre nHPT'li grupta BÇ normalden yüksek olanların oranı %84,1'ken, kontrol grubunda bu oran %65 olarak saptandı. Abdominal obezite için BÇ sınırı olarak Türk kesme değerini kullandığımızda benzer şekilde nHPT'li grupta BÇ normalden yüksek olanların oranı %75,6 iken, kontrol grubunda bu oran %55 olarak saptandı. BÇ için sınır değer olarak hem NCEP-ATP III tanı kriterlerindeki sınır değeri hem de Türk kesme değerini kullandığımızda nHPT'li grupta BÇ ortalaması, kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Çalışmamızdaki hem nHPT'li grup hem de kontrol grubundaki abdominal obezite oranı ise Türk popülasyonun üstünde saptandı. Türkiye'de yapılan prevalans çalışmalarında 20 yaş üstündeki popülasyon taranırken (51), bizim incelediğimiz gruplar genelde 50'li yaşlarında idi. Çalışmamızda tespit ettiğimiz abdominal obezite oranları bu sebepten dolayı ülkemizdeki abdominal obezite prevalansından yüksek saptanmış olabilir. Keza, Türkiye'de yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk

Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında abdominal obezite ve MetS sıklığının yaşla arttığı tespit edilmiş ve ülkemizde 40 yaş üstünde abdominal obezite sıklığı %53 tespit edilmiştir (52). Ayrıca Türk kesme değeri kullandığımızda BÇ yüksekliği oranlarında, Türkiye prevalansına daha yakın değerler elde ettik. Bu da farklı etnik gruplarda farklı eşik değerlerin kullanabileceğini destekler niteliktedir.

Öztürk ve ark.'ın 2016 yılında ülkemizde yaptığı, nHPT hastalarının pHPT hastaları ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığı kesitsel bir çalışmada, nHPT hastalarının BKİ'nde kontrol grubuna göre farklılık görülmemiştir. Aynı çalışmada hastaların BÇ ortalamaları, nHPT'li grupta $103,88 \pm 11,83$ cm, pHPT'li grupta $106,54 \pm 12,05$ cm, kontrol grubunda ise $97,00 \pm 10,09$ cm olarak saptanmıştır. nHPT'li hastaların BÇ'si, pHPT'li hastalarla benzer bir şekilde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (65). Çalışmamızda da benzer şekilde BÇ ortalamaları nHPT'li grupta $105,54 \pm 13,72$ cm, kontrol grubunda ise $94,81 \pm 14,56$ cm olarak saptandı. Bizim çalışmamızdaki nHPT'li ve kontrol grubundaki BÇ ortalama değerleri Öztürk ve ark.'nın çalışması ile uyumludur. Bizim çalışmamızda kullanılan kontrol grubu retrospektif verileri bulunan bireylerden oluşurken, diğer çalışmadaki kontrol grubu prospektif bir dizaynla oluşturulmuştu. Elde edilen sonuçların benzer olması bizim kontrol grubumuzun gerçek popülasyon değerlerine yakın olduğunu göstermektedir.

Kan basıncı 130/85 mm Hg üzerinde olan hasta oranı, nHPT'li grupta %29,3'ken, kontrol grubunda bu oran %26,3'tür. MetS'in bir diğer bileşeni olan ve kardiyovasküler risk skorlarının hesaplanmasında sıklıkla kullanılan sistolik ve diyastolik KB'larını kıyasladığımızda nHPT'li grupta hem sistolik hem de diyastolik KB daha yüksek saptanmış olmasına rağmen, istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (PatenT)'nda Türkiye'de hipertansiyon prevalansı %31,8 saptanmıştır (55). Çalışmamızdaki KB değerleri endokrinoloji poliklinik kayıtlarındaki değerlerdi ve tümü poliklinikte farklı zamanlarda farklı hekimler tarafından yapılmış istirahat ölçümlerini içeriyordu. Çalışmanın retrospektif dizaynda olması, poliklinikte farklı zaman, kişi ve koşullarda bakılmış olması sebebiyle bu durum hakkında kesin bir yorum yapılabilmesi çok zordur. nHPT'li ve sağlıklı grupta daha fazla olgu sayısını içeren KB için standardize yöntemlerin kullanıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Metabolik sendromun laboratuvar bileşenleri olan APG, TK ve LDL-K değerlerinin tamamı, hasta grubunda anlamlı derecede daha bozulmuş saptandı. nHPT'li grupta APG'si 110 mg/dl üzerinde olan hasta oranı %30'ken, kontrol grubunda bu oran %12,5 saptanmıştır. Çalışmamızda disglisemisi bulunan hasta oranı kontrol grubunun 2 katından daha fazladır.

Çalışmamıza benzer bir şekilde APG ve glukoz tolerans testinin hem semptomatik hem de asemptomatik pHPT hastalarında kontrol grubuyla kıyaslanarak incelendiği bir çalışmada glukoz metabolizması her iki grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha bozuk saptanmıştır. Bu çalışmadaki APG ortalaması, asemptomatik pHPT grubunda $99,4 \pm 3,9$ mg/dl, semptomatik pHPT grubunda $95,1 \pm 4,4$ mg/dl, kontrol grubunda $90,7 \pm 5,3$ olarak tespit edilmiştir. OGTT sonucu saptanan bozulmuş glukoz toleransı (IGT) prevalansı, asemptomatik pHPT grubunda %41,2, semptomatik pHPT grubunda %40, kontrol grubunda %25 olarak tespit edilmiştir (67). Bizim çalışmamızda ise APG ortalaması, nHPT'li grupta $109,78 \pm 18,39$ mg/dl, kontrol grubunda $96,58 \pm 10,64$ mg/dl saptandı. Çalışmamız pHPT'li hastalarla değil nHPT'li hastalarla yapılmış olmasına rağmen disglisemi oranının bu derece belirgin olması dikkat çekicidir.

Öztürk ve ark. tarafından yapılan prospektif dizaynli bir çalışmada nHPT'li ve pHPT'li hastaların APG düzeyi ve Tip2DM sıklığı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmasına rağmen, HOMA-IR indeksi ve HbA1c düzeyi kontrol grubuyla farklılık göstermemiştir. nHPT'li grubun APG ortalaması $102,52 \pm 17,29$ mg/dl iken, kontrol grubunda bu oran $91,90 \pm 7,42$ mg/dl saptanmıştır. Yapılan OGTT sonucunda saptanan IGT oranı nHPT'li grupta %28 iken bu oran kontrol grubunda %0 saptanmıştır (65). Böylece bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da APG düzeyi nHPT'li hastalarda yüksek saptanmış, ayrıca bakılan IGT sıklığının da nHPT'li hastalarda kontrol grubuna göre artmış olduğu saptanmıştır (65).

Aytürk ve ark.'ın ülkemizde yaptığı asemptomatik pHPT'si olan hastaların glisemik parametrelerinin değerlendirildiği çalışmada, asemptomatik pHPT'li hastalarda, ortalama HOMA-IR indeksi $3 \pm 2,2$ mg/dl iken, bu oran kontrol grubunda $2,2 \pm 1,3$ mg/dl saptanmıştır. APG seviyesi karşılaştırıldığında asemptomatik pHPT'li grubun ortalaması 99 ± 14 mg/dl iken, kontrol grubunun ortalaması 98 ± 15 mg/dl saptanmıştır. Aynı çalışmada T2DM sıklığına bakıldığında, asemptomatik pHPT'li grubun %13,1'inde T2DM mevcutken, kontrol grubunda bu oran %11,3 saptanmıştır. Sonuç olarak asemptomatik pHPT'li grupta

HOMA-IR indeksi ve T2DM sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuşken, ortalama APG seviyesi kontrol grubuyla benzer saptanmıştır. Bu hastalar 6 aylık aralıklarla, 18 ay boyunca takip edildiğinde asemptomatik HPT'li grubun HOMA-IR indeksindeki bozulmanın ve T2DM sıklığının verilen tedaviye rağmen aynı oranda devam ettiği saptanmıştır (68). Çalışmamızda ise HOMA-IR indeksi ve T2DM sıklığı incelenmemiş olmasına rağmen nHPT'li grubun APG ortalaması kontrol grubuna göre yüksek saptandı.

Trigliserid düzeylerini karşılaştırdığımızda, nHPT'li hasta grubunda TG > 150 mg/dl üzerinde olan oran %43,9'ken, kontrol grubumuzda hipertrigliseridemi bulunan vaka oranı %31,3 saptandı. Ortalama TG düzeyi nHPT'li grupta 148,28±62,87 mg/dl iken, kontrol grubunda 130,31±46,74 mg/dl saptandı. Böylece nHPT'li grubun TG yüksekliği kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış oldu. Öztürk ve ark.'ın çalışmasında ise ortalama TG düzeyleri nHPT'li grupta 137,04±69,85 mg/dl, kontrol grubunda 136,63±83,60 mg/dl tespit edilmiş ve istatistiki açıdan fark saptanmamıştır (65).

Ahlström ve ark.'ın yaptığı nHPT'si bulunan hastaların kontrol grubuyla 5 yıllık verilerinin prospektif takip edilip karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, nHPT'li grubun ortalama TG düzeyi 158,80±97,35 mg/dl ölçülmüşken, kontrol grubunda bu oran 132,22±77,88 mg/dl saptanmıştır. nHPT'li grubun %44,6'sında hipertrigliseridemi varken bu oran kontrol grubunda %30,9 saptanmıştır, bu oranlar bizim çalışmamızla oldukça benzerlik göstermektedir (64). Bizim çalışmamızda olduğu gibi Ahlström ve ark.'ın yaptığı çalışmada da nHPT'li grubun TG yüksekliği kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (64).

Elimizdeki iki grubun HDL-K düzeylerini karşılaştırdığımızda nHPT grubunun %31,7'sinde HDL-K düzeyleri belirlenen seviyenin altındayken, bu oran kontrol grubunda %29,1 saptandı. Ancak, iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamız retrospektif dizaynda olmasına rağmen nHPT'li hastalar endokrinoloji polikliniğinde daha yakından takipliydi ve gerekli hallerde ilaç dışı tedavi ve ilaç tedavileri (antidiyabetik ve lipid düşürücü gibi) zamanında ve daha erken başlanabilirdi. Bu duruma rağmen kontrol grubuna göre daha yüksek MetS laboratuvar değerlerinin olması, bu grupta MetS'nin glisemik ve lipid bileşenlerinin daha kötü seyrettiğini göstermektedir.

Öztürk ve ark.'ın çalışmasında ortalama TK seviyeleri incelendiğinde nHPT'li grubun ortalaması 203,08±35,35 mg/dl, kontrol grubunun ortalaması 230,17±38,17 mg/dl

saptanmıştır. Ortalama LDL-K düzeyi nHPT'li grupta $121,28 \pm 31,04$ mg/dl iken, kontrol grubunda $140,30 \pm 31,94$ mg/dl saptanmıştır. HDL-K düzeyi ise nHPT'li grupta $52,72 \pm 10,46$ mg/dl, kontrol grubunda ise $60,97 \pm 19,35$ mg/dl saptanmıştır. Böylece ortalama TG, TK, LDL-K ve HDL-K düzeyleri kontrol grubuyla benzer saptanmıştır (65). Bizim çalışmamızda ise nHPT'li grupta ortalama TK, LDL-K ve TG düzeyleri artmış saptanmışken, ortalama HDL-K düzeyleri kontrol grubuyla benzer bulundu.

Normokalsemik hiperparatiroidi tanısını koymak için sHPT sebeplerinden Dvit eksikliğini ekarte etmek gerekir. Bu sebeple Dvit düzeyini 30-50 ng/ml arasında bulunması gerekmektedir (1). Çalışmamızda nHPT'li grupta ortalama Dvit düzeyi $31,06 \pm 10,31$ ng/ml iken, kontrol grubunda ortalama Dvit düzeyi $28,08 \pm 10,03$ ng/ml olarak benzer saptandı. Hasta grubunda ortalama Dvit düzeyleri normal aralıkta saptandı. Bu da nHPT'li grupta Dvit düzeyinin bir karıştırıcı faktör olmadığını, yani hasta grupta sHPT sebebi olabilecek D vitamini eksikliği bulunmadığını göstermektedir. Hasta grup ile kontrol grubu arasında bir fark olmaması da Dvit düzeyinin her iki grup arasında karıştırıcı bir faktör olarak etki etmediğini gösterir.

Daha önce Delfini ve ark. (46) tarafından İtalya'da 2007 yılında yapılan 67 pHPT hastasının dahil edildiği bir çalışmada, NCEP-ATP III MetS kriterlerine göre, MetS sıklığı %29,8 saptanmıştır (70). Yine İtalya'da Tassone ve ark. tarafından yapılan çalışmada, asemptomatik pHPT'si olan 154 hasta, NCEP-ATP III kriterleri baz alınarak değerlendirildiğinde MetS oranı %30,2 saptanmışken kontrol grubunda bu oran %22,1 saptanmıştır (8). Genel İtalyan toplumu MetS prevalansı ise %19,2 saptanmış ve kontrol grubu ile karşılaştırdığında benzer bulunmuştur (8,71).

Çalışmamızda, NCEP-ATP III verilerine göre her iki grupta MetS kriterlerini karşılayan hasta oranını karşılaştırdığımızda, nHPT'li hasta grubunda %32,9 iken, bu oran kontrol grubunda %22,5 saptandı. Çalışmamızda nHPT'li hastalardaki MetS oranı, kontrol grubumuza göre anlamlı derecede daha yüksek çıktı. Bizim çalışmamızdaki hasta popülasyonu pHPT'li değil, nHPT'si olan hastalardan oluşmaktaydı. nHPT gibi henüz kardivasküler riskleri net belirlenmemiş ve daha "subklinik" seyrettiği düşünülen bir grupta MetS açısından bu kadar yüksek oranlar tespit etmiş olmamız oldukça dikkat çekicidir.

Kozan ve ark.'ın ülkemizde yaptığı NCEP-ATP III kriterleri (BÇ için belirlenen sınır değer kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm) kullanılarak yapılan çalışmada MetS

prevalansı %33,9 (4259 kişiden 1442'sinde) saptanmıştır. MetS sıklığı kadınlarda %39,6'ken, erkeklerde %28 tespit edilmiştir. Böylece kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede daha yüksek oranda MetS olduğu tespit edilmiştir. MetS prevalansının hem erkek hem de kadınlarda yaşla birlikte artış gösterdiği ve 6. dekatta pik yaptığı saptanmıştır (51). Yine ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9,2 milyon kişide MetS mevcuttur. Bu çalışmada ülkemizde MetS görülme sıklığı, erkeklerde %28, kadınlarda ise %40 gibi oldukça yüksek değerlerde saptanmıştır (52).

Gündoğan ve ark.'ın ülkemizdeki MetS prevalansını saptamak amacıyla yaptığı çalışmada hem IDF hem de NCEP-ATP III kriterleri kullanılmıştır. BÇ ölçümü için crista iliaca'ların üst kısmı ve umbilicus (göbek) kısmı yumuşak bir mezura ile ölçülmüştür. IDF kriterleri (BÇ için belirlenen sınır değer kadınlarda >80 cm, erkeklerde >94 cm) baz alındığı zaman ülkemizde MetS prevalansı %43,3 saptanmışken, NCEP-ATP III kriterleri (BÇ için belirlenen sınır değer kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm) baz alındığında ise ülkemizde MetS prevalansı %36,6 saptanmıştır (71). Bu iki farklı tanı kriteri baz alınarak yapılan ölçümlerde, ülkemizde saptanan MetS prevalansındaki farklılığın sebebi BÇ ölçümündeki sınır değerlerin farklılıklarından kaynaklanabilir.

Bu sebeple çalışmamızda BÇ hesaplarırken sınır değer olarak, crista ilaca'nın en çıkıntılı üst kısmından alınan, kadın ve erkek için "Türk kesme değerleri olan 90 ve 100 cm üzerini" kullandığımızda nHPT'li grubun %34,1'inde MetS saptarken, kontrol grubunun %23,75'inde MetS saptadık. Bu oranlar hasta grup için Türkiye prevalansına benzer iken, kontrol grubu için Türkiye prevalansından daha düşüktür. MetS prevalans çalışmalarında PTH değeri gibi bir kriter kullanılmamaktadır, genel popülasyonu yansıtmaktadır. Biz çalışmamızda antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal testleri bulunan yaş ve cinsiyet uyumlu bir kontrol grubunu PTH yüksek ve normal olmasına göre retrospektif olarak seçmiş bulunuyoruz. Bu durum tabii ki biraz yanlı gözükebilir ve bizim polikliniğimize başvurmuş olan kısıtlı bir grubu yansıtabilir. Ancak iki grup arasındaki antropometrik ölçüm sonuçlarının ve laboratuvar testlerinin analizini yapmadan önce bu sonuçların çıkacağını bilmiyorduk. Çalışmamızın retrospektif olması sebebiyle bu sonuçlar elde edilmiş olabilir. Ancak literatürdeki benzer prospektif çalışmalarda da nHPT'li grupta MetS parametrelerinin daha kötü olduğunu gösterilmiş olması bizim çalışmamızı desteklemektedir. Ayrıca kontrol grubumuzun ortalama BÇ: 94,81±14,56 cm olup, MetS

açısından bakılınca azımsanmayacak bir ölçüdedir. Aynı zamanda da Öztürk ve arkadaşlarının çalışmasından çok farklı değildir, yine de bu konu için daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubunun kullanıldığı, prospektif dizaynli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim grubumuz pHPT'li gruba kıyasla kardiyovasküler hastalıklar yönünden daha az risk oluşturduğu düşünülen nHPT'si bulunan hastalardan oluşmasına rağmen MetS oranı NCEP-ATP III Amerikan popülasyonu kriterlerine göre %32,9, Türk bel çevresi kesme değerleri kullanıldığında ise %34,1 saptandı. Bu da daha hafif risk oluşturduğu düşünülen nHPT grubunda bile artan MetS sıklığının ciddi bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu gösterir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı takibimizde yer alan bir nHPT'li hasta grubunun alınmış olduğu bir retrospektif dizaynli bir çalışma olmasıdır. Kontrol grubu da poliklinik hasta kayıtlarına bakılarak uygun yaş ve cinsiyetteki bireylerden oluşturulmuştur. Yine de bulgularımız nHPT'li hastalarda MetS risk faktörleri bakımından oldukça dikkat çekicidir. Daha fazla hasta ve kontrol grubunun alındığı ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı tarafından, nHPT tanısıyla takip edilen, 88 hasta ve 80 olguluk kontrolde MetS bileşenleri retrospektif olarak değerlendirildi. Bu iki grup değerlendirildiğinde, nHPT'li hastalarda kontrol grubuna göre kardiyovasküler hastalık riski oluşturan ve dolayısıyla mortalite ve morbitide artışa yol açan MetS'in daha yaygın olduğu saptandı.

Demografik, antropometrik, klinik ve laboratuvar değerleriyle birlikte MetS bileşenleri de ayrıntılı olarak incelendiğinde şu sonuçlar elde edildi:

1. nHPT'li hasta grubunda Dvit düzeyi ortalamasının normal seviyelerde olduğunu tespit ettik; keza nHPT tanısı koymak için bahsi geçen hastaların Dvit düzeyini normal seviyelerde iken PTH yüksekliklerinin devam etmesi gerekmektedir. Takip ettiğimiz hastalarda nHPT tanısı için Dvit düzeyi normal aralıkta olan kişilerde en az 2 kez normal Ca seviyeleri ve yüksek PTH seviyeleri olmasına dikkat ettik.
2. nHPT'li hasta grubunun ortalama BKİ $31,52 \pm 6,45$ kg/m² saptanmışken, kontrol grubunda bu oran $28,85 \pm 4,88$ kg/m² saptandı. Böylece nHPT'li grubun BKİ, kontrol grubuna göre artmış saptandı.
3. NCEP-ATP III MetS tanı kriterlerine göre, nHPT tanısı alan hastaların %32,9'unda metabolik sendrom tespit edilmişken, kontrol grubunda bu oran %22,5 olarak saptanmıştır.

4. nHPT'li hasta grubunun BÇ ortalaması $105,54 \pm 13,72$ cm iken, kontrol grubunun BÇ ortalaması $94,81 \pm 14,56$ cm olarak saptandı. nHPT'li hasta grubunda ortalama KÇ $117,27 \pm 13,22$ cm iken, kontrol grubunda KÇ ortalaması $110,56 \pm 11,16$ saptandı. Böylece nHPT'li hasta grubunu, kontrol grubuyla kıyasladığımızda BÇ ve KÇ'nin nHPT'li grupta daha yüksek olduğunu görmekteyiz. BÇ sınırı için Türk kesme değerleri kullanılıp hesaplandığında, nHPT'li hasta grubunun %75,6'sında, kontrol grubunun ise %55'inde BÇ sınır değerinin üstünde saptanmıştır.

5. nHPT'li hasta grubunda ortalama KB düzeylerini daha yüksek saptamamıza rağmen iki grupta istatistiki anlamlı fark saptanmamıştır.

6. nHPT'li hasta grubunda APG düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu.

7. Lipid parametreleri bakımından ise TK ve LDL-K ve TG düzeyleri nHPT grubunda istatistiksel anlamlı olarak yüksek iken, HDL-K bakımından bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı takibimizde yer alan bir nHPT'li hasta grubunun alınmış olduğu bir retrospektif dizaynli bir çalışma olmasıdır. Kontrol grubu da poliklinik hasta kayıtlarına bakılarak uygun yaş ve cinsiyetteki bireylerden oluşturulmuştur. Yine de bulgularımız nHPT'li hastalarda MetS risk faktörleri bakımından oldukça dikkat çekicidir. Daha fazla hasta ve kontrol grubunun alındığı ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Çalışmamızda, takip ettiğimiz nHPT'li hasta grubunun MetS bileşenlerini kontrol grubuyla retrospektif karşılaştırmayı amaçladık. MetS'in kardiyovasküler hastalıklar ve buna bağlı morbidite ve mortalitede artışa sebep olduğu gerçeğini göz önünde bulundurarak; nHPT'li grupta MetS bileşenleri oranı yüksek bulunursa, bu gruptaki hastaların takip ve tedavi yönetimine katkı oluşturabileceğini düşündük.

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğinde takip edilmekte olan nHPT'li 88 hasta ve yaş, cinsiyet özellikleri bakımından benzer 80 kişilik kontrol grubunun verileri retrospektif olarak değerlendirildi. MetS ile ilişkili olarak kaydettiğimiz boy, kilo, BKI, BÇ, KÇ, sistolik ve diyastolik KB'ları, APG, TK, HDL-K, LDL-K ve TG verileri kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Normokalsemik hiperparatirodili hasta grubunun 79'u (%89) kadın, 9'u (%11) erkek, yaş ortalaması $59,36 \pm 9,33$ olarak saptandı. Bu profile benzer olarak seçilen kontrol grubunun da 70'i (%87,5) kadın, 10'u (%12,5)'u erkek, yaş ortalaması $56,64 \pm 10,73$ olarak benzerdi. Her iki grup NCEP-ATP III MetS tanı kriterlerine göre değerlendirildiğinde, nHPT'li grupta 27 kişide (%32,9), kontrol grubunda ise 18 kişide (%22,5) MetS saptandı. Böylece nHPT'li hastalarda kontrol grubuna göre MetS sıklığında artış tespit edildi ($p=0,032$).

Metabolik sendrom parametreleri ayrı ayrı incelendiğinde nHPT'li hasta grubunda BÇ ortalaması $105,54 \pm 13,72$ cm, kontrol grubunda $94,81 \pm 14,56$ cm saptandı. KÇ ortalaması nHPT'li grupta $117,27 \pm 13,22$ cm, kontrol grubunda $110,56 \pm 11,16$ cm olarak saptandı. Böylece nHPT'li grupta BÇ ve KÇ, Ca metabolizma bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre istatistiki anlamlı derecede artmış bulundu. nHPT'li grupta ortalama sistolik KB düzeyi $135,73 \pm 20,64$ mm Hg, diyastolik KB düzeyi $83,72 \pm 10,77$ mm Hg bulundu. Kontrol grubunda ise ortalama sistolik KB $131,12 \pm 82,37$ mm Hg, diyastolik KB $82,72 \pm 9,17$ mm Hg olarak tespit edildi. İki grup arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi.

Laboratuvar değerleri incelendiğinde hasta grubunda ortalama APG düzeyi 109,78 mg/dl iken, kontrol grubunda ortalama 96,58 mm Hg tespit edildi. Böylece nHPT'li hasta grubunda kontrol grubuna göre APG düzeyi anlamlı olarak artmış saptandı ($p<0,001$).

Lipid profili incelendiğinde ise TK, LDL-K, TG düzeyleri nHPT'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı artmış bulunurken, HDL-K düzeylerinde anlamlı fark bulunmadı. Böylece nHPT'li hastaların kontrol grubuna göre lipid profili anlamlı derecede daha bozulmuş saptandı.

Sonuç olarak; nHPT'li hastalarda MetS sıklığının fazla olduğu ve MetS bileşenlerinden özellikle BÇ, KÇ, APG ve lipid profilinin kontrol grubuna göre daha ktu olduğu tespit edildi.

Çalışmamızdan çıkardığımız sonuçlar doğrultusunda, nHPT'li hasta grubunu genel popülasyona göre MetS ve tedavisi açısından daha yakından takip etmemiz gerektiğini, buna bağlı gelişebilecek kardiyovasküler hastalık riski açısından daha dikkatli olmamız gerektiğini söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: Normokalsemi; hiperparatiroidizm; metabolik sendrom; insülin direnci

A RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF METABOLIC SYNDROME COMPONENTS IN PATIENTS WITH NORMOCALCEMIC HYPERPARATHYROIDISM

SUMMARY

In the current study, we aimed to retrospectively compare the MetS components of the nHPT patient group we followed with the control group. Considering the fact that MetS causes an increase in cardiovascular diseases and related morbidity and mortality, we thought that if the rate of MetS components was found to be high in the group with nHPT, it could contribute to the follow-up and treatment management of the patients in this group.

The data of 88 patients with nHPT following up in Tekirdağ Namık Kemal University Faculty of Medicine Endocrinology Outpatient Clinic and a control group of 80 people being similar in terms of age and gender were evaluated retrospectively. The height, weight, BMI, WC, HC, systolic and diastolic BPs, FPG, TC, HDL-C, LDL-C, and TG data that we recorded in relation to MetS were compared with the control group.

79 (89%) of the normocalcemic hyperparathyroidism patient group were female, and 9 (11%) were male, with a mean age of 59.36 ± 9.33 years. Similar to this profile, 70 (87.5%) of the control group selected were found to be female, 10 (12.5%) were male, and the mean age was 56.64 ± 10.73 . Considering the evaluation of both groups according to the NCEP-ATP III MetS diagnostic criteria, MetS was found in 27 individuals (32.9%) in the nHPT group and 18 individuals (22.5%) in the control group. Thus, an increase in the prevalence of MetS was detected in patients with nHPT compared to the control group ($p=0.032$).

Regarding the separately analyzed metabolic syndrome parameters, the mean WC was found to be 105.54 ± 13.72 cm in the patient group with nHPT and 94.81 ± 14.56 cm in the control group. Besides, the mean HC was 117.27 ± 13.22 cm in the group with nHPT and 110.56 ± 11.16 cm in the other group. Thus, in the group with nHPT, WC and HC were found to be statistically significantly increased compared to the control group without impaired Ca metabolism. In the group with nHPT, the mean systolic BP level was 135.73 ± 20.64 mm Hg, and the diastolic BP level was 83.72 ± 10.77 mm Hg. In the control group, mean systolic BP

was found to be 131.12 ± 82.37 mm Hg, and diastolic BP was 82.72 ± 9.17 mm Hg. No statistical significance was detected between the two groups.

Taking into account laboratory values examined, mean FPG level was 109.78 mg/dl in the patient group, while it was 96.58 mm Hg in the control group. Thereby, the FPG level was found to be significantly higher in the patient group with nHPT compared to the control group ($p < 0.001$).

Considering the lipid profile examined TC, LDL-C, and TG levels were found to be significantly increased in the nHPT group compared to the control group, whereas no significant difference was found in HDL-C levels. Thus, the lipid profile of patients with nHPT was found to be significantly more impaired than the control group.

As a result, the prevalence of MetS was determined to be higher in patients with nHPT and the MetS components, especially WC, HC, FPG, and lipid profile, were worse than in the control group.

In line with the results of our study, we can say that it should be followed the patient group with nHPT more closely in terms of MetS and its treatment compared to the general population, and we should be more careful in terms of the risk of cardiovascular disease that may develop due to MetS.

Keywords: normocalcemia; hyperparathyroidism; metabolic syndrome; insulin resistance

KAYNAKLAR

1. Uludağ M. Normokalsemik hiperparatiroidizm: Primer hiperparatiroidizmin yeni bir klinik tipi. Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Tıp Bülteni 2014;48(4):264-73
2. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. Otolaryngol Clin N Am 2010;43:417-32.
3. Malberti F, Macelli D, Conte F, Limido A, Spotti D, Locatelli F. Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiologic study. J Am Soc Nephrol 2001;12:1242-8.
4. 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.
5. Çevik GT. Primer hiperparatiroidili hastalarda metabolik sendrom sıklığı (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi;2015.
6. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994;9(8):1137-41.
7. Tekin Y, Bozdemir AE, Barutçuoğlu B. Osteoporoz tanısında kullanılan biyokimyasal göstergeler. Türk Klinik Biyokimya Derg 2005;3(2):73-83.
8. Tassone F, Gianotti L, Baffoni C, Cesario F, Magro G, Pellegrino M, Emmolo I, Maccario M, Borretta G. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest. 2012 Oct;35(9):841-6.
9. Sözen T. Kalsiyum Metabolizması. Sözen T, Yavuz Gogas D (Editörler). Metabolik kemik hastalıkları. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği;2013.s.1- 5.

10. Wang L, Nancollas GH, Henneman ZJ: Nanosized particles in bone and dissolution insensitivity of bone mineral. *Biointerphases* 2006;1:106-111
11. Bailey DA, Martin AD, McKay HA, Whiting S, Mirwald R. Calcium accretion in girls and boys during puberty. A longitudinal analysis. *J. Bone Miner Res* 2000;15: 2245-2250.
12. Robertson WG, Marshall RW: Calcium measurements in serum and plasma – Total and ionized. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1979 ;11:271-304.
13. Potts JT, Gardella TJ, Progress, paradox and potential: parathyroid hormone research over five decades. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1117:196-208.
14. Brown EM. The calcium- sensing receptor: Physiology, pathophysiology and CaR – based therapeutics. *Subcell Biochem* 2007; 45:139-167.
15. McCormick CC. Passive diffusion does not play a major role in the absorption of dietary calcium in normal adults. *Nutr.* 2002;132:3428-3430.
16. Peacock M. Renal excretion of calcium. In: *Calcium in Human Biology* edited by Nordin BEC, Berlin Heidelberg, Springer Verlag 1988 pp 125-169.
17. Goodman WG. Calcium and phosphorus metabolism in patients who have chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005;89: 631-647.
18. Peacock M Calcium Metabolism in Health and Disease. *Clin J Am Soc. Nephrol* 2010; 5: 23-30.
19. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery.* 1984 Jan;95(1):14-21.
20. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical Anatomy of Human Parathyroid Glands”. *Surgery* 95: 14-21, 1984.

21. Lofrese JJ, Lappin SL. Physiology, Parathyroid. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018 Sep 12.
22. Guyton CA, Hall EJ. Paratiroid hormonu, kalsitonin, kalsiyum ve fosfat metabolizması, D vitamini, kemik ve dişler. Çavuşoğlu H (Editör). Tıbbi Fizyoloji'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1996:992-5.
23. Sözen T, Yavuz Gogas D (Editörler). Metabolik kemik hastalıkları. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2013.s. 141-153. 13.
24. 2001 Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*285:2486–2497
25. Trang H, Cole DE, Rubin LA, Pierrtos A, Siu S et al Evidence that VD3 increases serum 25hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998, 68:854-858
26. Nemere I, Farach-Carson. Membrane receptors for steroid hormones: A case for spesific cell surface binding sites for vitamin D metabolites and estrogens. *Biochem Biophys Res Com* 1998;248-442-449
27. De Luca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15: 2579- 2585 .
28. Bouillon R, Cameliët G, Daci E, Seagart S ,Verstuyf A. Vitamin D Metabolism and Action. *Osteoporos Int* 1998; 8: 13-19
29. Owen R. On the anatomy of the Indian rhinoceros (Rh. Unicornis, L). *Tran Zool Soc Lon* 1862; 4: 31-58.
30. Erdoğan G. Primer hiperparatiroidizm ve hiperkalsemi, Multiple Endokrin Neoplaziler. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik'de. 2. Baskı. İstanbul: MN Medikal-Nobel; 2005:295-302

31. 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.
32. Gallagher JC and Sai AJ. Vitamin D insufficiency, deficiency, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2630-2633
33. Lepage R, Roy L, Brossard JH, Rousseau L, Dorais C, Lazure C, et al. A non (1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clin Chem* 1998; 44: 805-9.
34. Bilezikian JP, Potts JT Jr. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: new issues and new questions--bridging the past with the future. *J Bone Miner Res* 2002;17 Suppl 2: N57-67.
35. Glendenning P, Gutteridge DH, Retallack RW, Stuckey BG, Kermode DG, Kent GN. High prevalence of normal total calcium and intact PTH in 60 patients with proven primary hyperparathyroidism: a challenge to current diagnostic criteria. *Aust N Z J Med* 1998; 28: 173-8.
36. Cipriani C, Biamonte F, Costa AG, Zhang C, Biondi P, Diacinti D, et al. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1309-15.
37. Grant P, Velusamy A. What is the best way of assessing neurocognitive dysfunction in patients with primary hyperparathyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 49-55.
38. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ., et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3462-3470.

39. Applewhite MK, Schneider DF. Mild primary hyperparathyroidism: a literature review. *Oncologist* 2014; 19: 919-29.
40. Bollerslev J, Marcocci C, Sosa M, Nordenström J, Bouillon R, Mosekilde L. Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 851-64.
41. Nilsson IL, Yin L, Lundgren E, Rastad J, Ekbom A 2002 Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe: nationwide cohort analysis on mortality from nonmalignant causes. *J Bone Miner Res* 17(Suppl 2):N68 –N74
42. Shaw JT, Purdie DM, Neil HA, Levy JC, Turner RC 1999 The relative risks of hyperglycaemia, obesity and dyslipidaemia in the relatives of patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 42:24 –27
43. Tordjman KM, Greenman Y, Osher E, Shenkerman G, Stern N 2004 Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 117: 861– 863
44. Sarafidis PA, Nilsson PM 2006 The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens* 24:621–626.
45. Taylor WH 1991 The prevalence of diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism and among their relatives. *Diabet Med* 8:683– 687
46. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:335-9.
47. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006 May;23(5):469-80.

48. Silverberg SJ, Bilezikian JP. “Incipient” primary hyperparathyroidism: a “forme fruste” of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5348-52.
49. Stuart HC, Harvey A, Pasieka JL. Normocalcemic hyperparathyroidism: preoperatively a disease, postoperatively cured? *Am J Surg* 2014;207:673-81.
50. Wills MR, Pak CY, Hammond WG, Bartter FC. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1969;47:384-91.
51. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol Ç, Öngen Z, Temizhan A, Çelik Ş. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutrition* 2007;61:548-53.
52. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükoğlu A, Aydın M, Çakmak A ve ark. Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş.* 2013;41(5):373-8.
53. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356–9.
54. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL. The metabolic syndrome. *Endoc Rev* 2008;29:777-822.
55. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması PatenT2. 2012.
56. Kumar S, Olukoga AO, Gordon C, Mawer EB, France M, et al. (1994) Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol(Oxf)* 40: 47-53.
57. Albrink MJ, Krauss RM, Lindgren FT, von der Groeben J, Pan S, Wood PD. Intercorrelations among plasma high density lipoprotein, obesity and triglycerides in a normal population. *Lipids.* 1980 Sep;15(9):668-76.

58. Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4641-8.
59. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2019;21:25.
60. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003 Feb 24;163(4):427-36.
61. Erkel RH, Robert HE, Scot MG, Paul ZZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;366:1059.
62. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome- a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
63. Levesque J, Lamarche B. The metabolic syndrome: definitions, prevalence and management. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2008;1:100-8.
64. Ahlström T, Hagström E, Larsson A, Rudberg C, Lind L, Hellman P. Correlation between plasma calcium, parathyroid hormone (PTH) and the metabolic syndrome (MetS) in a community-based cohort of men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Nov;71(5):673-8.
65. Yener Ozturk F, Erol S, Canat MM, Karatas S, Kuzu I, Dogan Cakir S, Altuntas Y. Patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism may have similar metabolic profile as hypercalcemic patients. *Endocr J*. 2016;63(2):111-8.

66. Tassone F, Procopio M, Gianotti L, Visconti G, Pia A, Terzolo M, Borretta G. Insulin resistance is not coupled with defective insulin secretion in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med.* 2009 Oct;26(10):968-73.
67. Procopio M, Magro G, Cesario F, Piovesan A, Pia A, Molineri N, Borretta G 2002 The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med* 19:958 – 961
68. Ayturk S, Gursoy A, Bascil Tutuncu N, Ertugrul DT, Guvener Demirag N. Changes in insulin sensitivity and glucose and bone metabolism over time in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4260-3.
69. Abacı A, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Barçın C, Kayıkçıoğlu M, Özer N, Yılmaz MB, Şahin M, Tokgözoğlu L. Data on prevalence of metabolic syndrome in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2018 Oct;46(7):591-601.
70. Delfini E, Petramala L, Caliumi C. Circulating leptin and adiponectin levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Metabolism* 2007;56:30-6.
71. Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, Penno G, Caricato F, Giovannitti MG, Pucci L, Del Prato S. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005 Aug;15(4):250-4.
72. Gundogan K, Bayram F, Gedik V, Kaya A, Karaman A, Demir O, Sabuncu T, Kocer D, Coskun R. Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. *Arch Med Sci.* 2013 Apr 20;9(2):243-53.

EKLER

Ek : ETİK KURUL KARARI



TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU



BASVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Noemokalsmik Hiperparatiroidili Hastalarda Metabolik Sendrom Bileşenlerinin Retrospektif İncelenmesi		
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Doç. Dr. Gülşah Elbükten / TNKÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları		
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	30.03.2021		
	Araştırma Protokol Numarası	2021.69.03.09		
	Araştırmanın Türü	Prospektif <input type="checkbox"/>	Retrospektif <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer:
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK <input type="checkbox"/>	TNKÜ RAP <input type="checkbox"/>	Araştırmacı <input checked="" type="checkbox"/> Diğer:
	Araştırmanın Bütçesi	160 b		
Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.			

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlgili	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayşin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Nailie Esra SAKA	Adli Tıp	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mahlûgâ JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda bulunma.

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER

İmza: