

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



**ASEMPTOMATİK PRİMER HİPERPARATİROİDİ VAKALARINDA
HASTALIK SEYRİNİ BELİRLEYEN FAKTÖRLER**

Uzmanlık Tezi

Dr. Semra AYTÜRK

Ankara / 2005

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



**ASEMPTOMATİK PRİMER HİPERPARATİROİDİ VAKALARINDA
HASTALIK SEYRİNİ BELİRLEYEN FAKTÖRLER**

Uzmanlık Tezi

Dr. Semra AYTÜRK

Tez danışmanı

Doç. Dr. Neslihan BAŞÇIL TÜTÜNCÜ

Ankara / 2005

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış oldukları çok değerli katkılarından dolayı başta Sayın rektörümüz Prof. Dr. Mehmet Haberal olmak üzere, Dahili Tıp Bilimleri Başkanı Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nurhan Özdemir'e şükranlarımı sunarım.

Tezimin her aşamasında büyük emeği olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü'ye, eğitimimin tamamlanmasında büyük katkıları olan başta Endokrinoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Nilgün Güvener Demirağ olmak üzere, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, asistan arkadaşlarıma, sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Semra Aytürk

ÖZET

Primer hiperparatiroidi (PHPT), paratiroid bezinden aşırı paratiroid hormon (PTH) salınımı sonucu gelişen hiperkalsemi ile karakterize klinik bir tablodur. Günümüzde PHPT saptanan hastaların çoğu asemptomatik seyretmektedir. PHPT'in asemptomatik alt grubunun doğal gelişimi ile ilgili veri eksikliği bulunmaktadır. PHPT öncelikle kemik metabolizmasını etkileyen bir durumdur. Bununla birlikte deneysel çalışmalar, klasik PHPT hastalarının uzun dönemde insülin direncine (ID) sahip olabileceğini, hastalık ilerledikçe, göreceli insülin yetmezliği ve aşikar diabetes mellitus (DM) geliştirebileceğini düşündürmüştür. Biz bu çalışmamızda, asemptomatik PHPT vakalarında ID'nin ve kemik metabolizma değişikliklerinin 18 aylık süre zarfındaki doğal seyrini irdelemeyi amaçladık.

Polikliniğimize başvuran asemptomatik PHPT tanısı almış 61 hastada 75 g oral glukoz tolerans testi ile glukoz toleransı ve ID indeksi değerlendirildi. Bu parametrelerin doğal seyri, 18 ay boyunca 6 aylık dönemlerde testler tekrarlanarak gözden geçirildi. Bu vakaların, ayrıca kemik metabolizmaları kemik mineral yoğunluklarının (KMY), zaman içinde değişimi değerlendirilerek yapıldı. Veriler sağlıklı kontrol grubu (n=80) ile karşılaştırıldı. Grupların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri benzer olduğu halde; asemptomatik PHPT grubunda açlık insülin düzeylerinde yükseklik (p=0.031) ve ID'de artış saptadık (p=0.035). PHPT grubundaki açlık insülin düzeyi ve ID'deki istatistiksel olarak anlamlı yükseklikler 18. ayda da devam etti ama, 0. ay değerleri ile aralarında anlamlı fark yoktu. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber PHPT grubunda (bozulmuş açlık glukozu) IFG %11.5, kontrol grubunda IFG %9.8 idi. DM yüzdesi ise her iki grupta aynıydı. Ailede DM, IFG ve IGT bulunması yönünden hastaları sorguladık; PHPT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük vardı (p=0.032). Bu durumda, ailevi yatkınlık olmamasına rağmen, asemptomatik PHPT grubunda ID riskinin artmış olduğunu bulduk. Asemptomatik PHPT grubunda, 0.-18. ay PTH düzeylerini karşılaştırdığımızda anlamlı artış saptarken (p=0.043), serum Ca ve P düzeyleri ile 24 saatlik idrar Ca ve P seviyelerinde değişiklik olmadı. Altı ay aralarla yapılan KMY'na bakıldığında 18. ay sonunda, PHPT grubunda femur boyun ve trokanter yoğunluklarında istatistiksel olarak anlamlı artış (femur boyun p=0.020, femur trokanter p=0.028) saptanırken diğer bölgelerde (lumber vertebra ve radius distal 1/3) anlamlı değişiklik saptanmadı. Asemptomatik PHPT hastalarının, özellikle metabolik komplikasyonlarının belirlenmesi için uzun dönemli daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır ve bu araştırmaların sonucunda bir görüş birliği oluşturulup, bu grup hastaların nasıl takip ve tedavi edileceğine karar verilmesi gereklidir. Bu sorunlar yanıt buluncaya kadar, cerrahi tedavi uygulanmayıp takip edilen hastaların, sadece KMY kaybı yönünden değil, ID ve DM gelişimi yönünden de riskli grup içinde değerlendirilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz

Anahtar sözcükler: Primer hiperparatiroidizm, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, diyabetes mellitus, kemik mineral yoğunluğu.

ABSTRACT

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is characterized most commonly as an asymptomatic disorder with excessive secretion of parathyroid hormone from the parathyroid glands. Data are lacking regarding the natural history of asymptomatic variant of PHPT. PHPT is a disorder that primarily influences the bone metabolism. However experimental studies showed that PHPT may promote insulin resistance (IR), insulin deficiency and overt diabetes mellitus (DM) in long term.

In our study, we aimed to evaluate the natural history of the bone metabolism and IR in the asymptomatic PHPT patients for 18 months. We administered a 75g oral glucose tolerance test to 61 asymptomatic PHPT patients who admitted to our polyclinic and assessed the IR index of them. The natural history of these parameters were evaluated in every 6 months for 18 months. Bone metabolism of these patients were also evaluated by bone mineral density (BMD) changes in time. The collected data were compared with the healthy control group (n=80). Although demographical, clinical and biochemical characteristics were similar in both groups, increase in the prevalence of high fasting insulin concentration (p=0.031) and IR (p=0.035) was found in asymptomatic PHPT. At the 18th month, there was a statistically significant increase in the prevalence of high fasting insulin concentration and IR but it was not different from the 0th month. The prevalence of impaired fasting glucose (IFG) was 11.5% in the PHPT group and 9.8% in the control group but the difference did not reach statistical significance. The prevalence of DM were the same in both of the groups. The positive familial history of DM, IFG, IGT were seen in both groups but overall the proportion of first degree DM relatives was found to be lower in the PHPT group than the control group (p=0.032). Although there was no genetical predisposition, the risk of IR was higher in the PHPT group. Comparison of the biochemical data at the beginning and end of the study revealed a significant increase in the PTH levels in the PHPT patients (p=0.043), while the serum levels of calcium, phosphorus and 24 h urine calcium, phosphorus levels did not differ. When we compared the bone mineral densities of the PHPT group at the 6th, 12th, 18th months, there was a significant increase in the femur neck (p=0.020) and the trochanter (p=0.028) densities but there was no change in the BMD values at distal 1/3 radius and lumber spine at the 18th month.

Further researches are required to find out the metabolic consequences of asymptomatic PHPT and thus able to make a consensus about the rational management to treat and follow up these patients. Until that time it is advisable to evaluate the nonoperated PHPT patients in detail with regard to bone metabolism as well as the glucose metabolism for the possible risk of developing ID and DM.

Key words: Primary hyperparathyroidism, insulin resistance, impaired glucose tolerance, diabetes mellitus, bone density.

İÇİNDEKİLER:	SAYFA NO:
Özet	iv
Abstract and key words	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	ix
Tablolar	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Primer hiperparatiroidi	2
2.1.1. Paratiroid hormonun yapısı ve etkileri	2
2.1.2. . Primer hiperparatiroidide paratiroid bezleri	4
2.2. Primer hiperparatiroidi sınıflandırması	5
2.2.1. Sporadik primer hiperparatiroidinin sebepleri ve kategorileri	5
2.2.2. Kalıtsal primer hiperparatiroidi sendromları	5
2.2.2.1. MEN Tip 1	6
2.2.2.2. Familial hipokalsiürik hiperkalsemi	6
2.2.2.3. Yenidoğanın şiddetli primer hiperparatiroidisi	6
2.2.2.4. MEN Tip 2A	6
2.2.2.5. Hiperparatiroidi-Jaw tümör sendromu	6
2.3. Primer hiperparatiroidizm’de klinik	7
2.4. Tanı	7
2.5. Tedavi	10
2.5.1. Cerrahi uygulanmadan asemptomatik primer hiperparatiroidinin doğal seyri	10
2.5.2. Paratiroid cerrahisi sonuçları	10
2.5.3. Belirsizlik alanları	11
2.5.3.1. Uzun dönem riskleri	11
2.5.3.2. Medikal tedavi	12
2.5.3.3. Kalsiyum ve D vitamini alımı	12
2.5.4. Diğer belirsizlikler	13
2.5.5. Kılavuzlar	13
2.5.6. Sonuç ve öneriler	14

2.6. Diyabetes Mellitus ve PHPT beraberliği	14
2.6.1. Prevalans alışmaları	15
2.6.2. Klinik alışmalar	16
2.6.3. Patofizyolojik alışmalar	16
2.6.3.1. Primer hiperparatiroidide glukoz metabolizması	16
2.6.3.2. Diabetes Mellitus ve Hiperparatiroidide hücre içi kalsiyum	17
2.6.3.3. Diabetes Mellitusda paratiroid fonksiyonu	17
2.6.3.4. Paratiroid hormon	18
2.6.3.5. Plazma kalsiyumu	19
2.6.3.6. Plazma fosfatı	19
2.6.3.7. Plazma 1,25-dihidroksi vitamin D düzeyi	19
2.6.3.8. Plazma PTH-related peptid	20
2.6.4. Patogenez	20
2.6.5. Eşzamanlı DM'da paratiroidektominin etkisi	21
2.6.6. Yeni tanı kriterlerinin etkisi	22
3. HASTALAR VE YÖNTEM	24
4. İSTATİSTİK YÖNTEM	25
5. BULGULAR	26
8. TARTIşMA	30
9. SONUÇ VE ÖNERİLER	33
10. KAYNAKLAR	34

SİMGELER VE KISALTMALAR

PTH	Paratiroid hormon
PHPT	Primer hiperparatiroidi
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
DM	Diabetes mellitus
FPG	Bozulmuş açlık glukozu
IGT	Bozulmuş glukoz toleransı
HOMA	Homeostasis Model Assessment
ID	İnsülin direnci
Ca	Kalsiyum
Ca ⁺²	İyonize kalsiyum
P	Fosfor
Mg	Magnezyum
Cl	Klor
ALP	Alkalen fosfataz
FHH	Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi
KMY	Kemik mineral yoğunluğu
DEXA	Dual-energy x-ray absorbsiometri
NIH	National Institutes of Health
WHO	World Health Organization
VKI	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

Şekil

2.1. PHPT de diyabet gelişim hipotezi

TABLolar

Tablo 2.1. Asemptomatik PHPT’li hastalar için eski ve yeni cerrahi tedavi kriterlerin karşılaştırılması

Tablo 2.2. Cerrahi tedavi uygulanmayan asemptomatik PHPT hastalarının monitorizasyonunda kullanılan eski ve yeni kılavuzların karşılaştırılması

Tablo 2.3. DM’da paratiroid ilişkili fonksiyonların normal kontrol grubuyla karşılaştırılması (yaş eşleştirmesi yapılmış)

Tablo 2.4. ADA-2005 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Tablo 2.5. Diyabetes Uzman Komitesi tarafından belirlenen OGTT kriterleri

Tablo 5.1. Hastaların Klinik Özellikleri

Tablo 5.2. Hastaların Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 5.3. Hastaların 0.- 18.ay değerlerinin karşılaştırılması

GİRİŞ

Primer hiperparatiroidi (PHPT), paratiroid bezinden aşırı paratiroid hormon (PTH) sekresyonu sonucu oluşan hiperkalsemi ile karakterize klinik bir tablodur. Günümüzde erken tanısal yöntemlerin geliştirilmesi ile, PHPT insidansı 1/1000 gibi yükselerek nispeten yaygın görülen bir endokrin hastalık olmuştur (1).

Son zamanlarda PHPT saptanan hastaların çoğu asemptomatik gibi görünmektedir. Asemptomatik PHPT hastalarında serum kalsiyum konsantrasyonu normalin üst limitinden (10,2 mg/dl) 1 mg/dl kadar artabilir. Genellikle PTH normalin üst sınırının (65 pg/ml) 1,5-2 katı kadar artmıştır, yine de bazen normal olabilir.

PTH'un fazla salınması kimyasal olarak böbreklerden, kemikten, gastrointestinal sistemden anormal kalsiyum ve fosfat değişimine neden olur. Sonuç olarak; hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve artmış kemik döngüsü meydana gelir.

Deneysel çalışmalar klasik PHPT hastaların uzun dönem insülin direncine (ID) sahip olduğunu, hastalık ilerledikçe göreceli insülin yetmezliği ve aşikar (diabetes mellitus) DM gelişebileceğini düşündürmüştür. ADA 2005 kriterleri kullanılırsa PHPT hastalarında ki bozulmuş açlık glukozu (IFG), bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve DM prevalansı artmaktadır.

PHPT'de DM prevalansı %8 ve DM'de PHPT prevalansı %1 dir. Her iki değerde genel popülasyonda beklenen prevalansın üç katı kadar yüksektir. PHPT ve DM ile ilgili iki hastalığın birbirine prevalansının artmış olduğunu gösteren son kanıtlardan sonra güncel bir ilgi ortaya çıkmıştır (2, 3) ve muhtemelen aşırı aktif paratiroid dokusu çıkarılırsa her iki hastalığın birlikte görülme sıklığı azaltılabilir (4).

Günümüzde HPT'in asemptomatik variantının doğal gelişimi ile ilgili veri eksikliği bulunmaktadır. Ek olarak, hafif HPT'in muhtemel nörofizyolojik, kardiyovasküler, metabolik belirtileri ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Biz bu çalışmamızda asemptomatik PHPT vakalarında insülin direncinin ve kemik metabolizma değişikliklerinin 18 aylık süre zarfındaki doğal seyrini irdelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PRİMER HİPERPARATIROIDİ

Primer hiperparatiroidi (PHPT), paratiroid bezinden aşırı paratiroid hormon (PTH) sekresyonu sonucu oluşan hiperkalsemi ile karakterize klinik bir tablodur. Bir klinik olgu olarak tanımlandığı ilk kırk yıl içerisinde, böbrek taşlarının ve kemik hastalığının sık görüldüğü semptomatik bir hastalık idi (5, 6) ve tedavisi için tek seçim paratiroidektomiydi. Günümüzde erken tanılal yöntemlerin geliştirilmesi ile, PHPT insidansı 1/1000 gibi yükselerek nispeten yaygın görülen bir endokrin hastalık olmuştur (1). 1970'li yılların başlarında multikanal biyokimyasal tarama testlerinin geliştirilmesiyle asemptomatik PHPT insidansı 4-5 kat artmıştır (7, 8). Her yaşta görülebilirse de altıncı dekad da daha yaygındır, kadınlar erkeklerden üç kat daha fazla etkilenmiştir. Vakaların %75'i kadın ve ortalama tanı yaşı 55'dir. 1974 yılında kalsiyum ölçümünde yeni yöntemlerin kullanılmasıyla Minnesota ve Olmsted County'de postmenapozal kadınlar arasında yıllık insidans 100000'de 112'e yükselmiştir. 1992'de hiperkalsemik hastalarda daha genç yaşta tanı konulup tümörün çıkarılması nedeniyle yıllık insidans belirgin olarak azalmış, 100000'de 8'e kadar gerilemiştir (9). Aynı dönemde İsveç'te PHPT insidansında değişiklik olmamıştır (10).

Asemptomatik PHPT multikanal tarama testlerinin kullanıldığı ülkelerde yaygın olarak görülmesine rağmen, semptomatik hastalık multikanal taramanın sınırlı olduğu Hindistan, kuzey Brezilya, Çin gibi diğer coğrafik alanlarda daha yaygındır (11). Buna ek olarak bu ülkelerdeki vitamin D eksikliğinin yüksek prevalansı paratiroid bezlerin normalden daha fazla çalışmasına neden olarak daha çok vakada semptomatik hastalığa yol açar.

2.1.1. Paratiroid hormonun yapısı ve etkileri

Dört paratiroid bezi, PTH salgılayarak serum kalsiyum konsantrasyonunu ve kemik metabolizmasını düzenlerken (12), serum kalsiyum konsantrasyonu da PTH sekresyonunu düzenler; yüksek seviyeler PTH'ü azaltırken düşük seviyeler artırır (13). PTH genelde 84 aminoasit peptid olarak depolanır ve salınır (12). Sentetik aminoterminal fragman, PTH (1-34), tamamiyle aktiftir. Bu aminoterminalde özellikle ilk iki rezidüde modifikasyon olması biyolojik aktiviteyi ortadan kaldırır (14). Düşük veya düşmekte olan kalsiyum seviyesi saniyeler içinde paratiroid hücre düzeyinde ki kalsiyum duyarlı reseptörleri etkileyerek PTH sekresyonunu uyarır (13). Bu reseptör, katekolamin ve pek çok peptid hormonların reseptörleri gibi heptahelikal bir moleküldür (15). PTH sekresyonu, serum iyonize

kalsiyum seviyesi 4 mg/dl (1 mmol/l) olduğunda maksimum seviyenin %50 si kadardır; bu set noktası olarak kabul edilir. PTH mRNA'daki hücresel değişiklikler sonucu, saatler süren daha yavaş bir PTH regülasyonu olur. Vitamin D ve metabolitleri 25-hidroksi vitamin D ve 1,25-dihidroksi vitamin D, vitamin D reseptörlerine etki ederek PTH mRNA'sını azaltır (16) ve hipokalsemi mRNA seviyesini arttırır (17, 18). En yavaş PTH sekresyon regülasyonu paratiroid bezlerin büyümesindeki değişikliklerle günler hatta aylar içinde olur. Vitamin D metabolitleri direk olarak paratiroid hücre kitlesini inhibe eder (19); hipokalsemi vitamin D metabolitlerinden bağımsız olarak paratiroid hücre büyümesini arttırır (20, 21). Bu süreçlerdeki herhangi bir bozulma hipoparatiroidizm veya hiperparatiroidizme sebep olur.

PTH salgısı başlıca G proteinine bağlı bir reseptör olan kalsiyum sensör aracılığıyla, plazma kalsiyum düzeyi ile ayarlanır. Ca^{+2} iyonları kalsiyum sensörünün ligandıdır. Ligand reseptör ilişkisi sonucunda fosfolipaz aktivasyonu yoluyla ikinci mesajcılar, inositoltrifosfat ve diasilgliserol yapılır. Kalsiyum düzeyi düşüncü, PTH salgısında ani bir artış olur. Artan PTH kemik, böbrek ve dolaylı olarak barsaklar üzerindeki etkisiyle, kalsiyumun dolaşımdaki konsantrasyonunu belli bir düzeyin üzerine çıkardığında ise, PTH salgısı tekrar azalır. PTH' un paratiroid hücresi içindeki depolarıda hücre dışı kalsiyum düzeyi tarafından kontrol edilir. Düzeyin artması, bu depolardaki PTH'un yıkılmasını arttırır. Bu yıkım ürünleri dolaşıma geçerek, plazma immünreaktif PTH miktarına katkıda bulunur. PTH salgısının kontrolünde diğer önemli etkenler, plazma fosfat düzeyi, kan pH'sı ve ekstrasellüler sıvı magnezyum konsantrasyonudur (22).

Fosfat düzeyi kalsiyumun kompleksler oluşturan miktarını ve kan pH'sı da albümine bağlanan miktarını değiştirerek, PTH salgısını dolaylı bir şekilde etkilemektedir. Magnezyum ise, PTH salgısı üzerinde kalsiyuma benzer etki göstermektedir. Yalnız 1 mg/dl'nin altındaki çok düşük serum magnezyum konsantrasyonlarında, PTH salgısı tersine baskılanmaktadır. Bunların dışında diğer bazı maddelerde PTH salgısı üzerinde direk sekretagog etki gösterirlerse de bunların fizyolojik önem taşıyıp taşımadıkları belli değildir (22).

PTH'un mineral metabolizmasına etkisi, Tip 1 PTH reseptörüne bağlanmasıyla başlar (23) ve kemik, böbrek ve barsaklar arası kalsiyum dengesini regüle eder (12). Fonksiyonu belli olmayan Tip 2 PTH reseptörü beyin ve barsakta bulunur ve ligandı PTH'dan başka bir peptiddir (24).

PTH doğrudan böbrek ve kemik üzerinde, dolaylı olarak da barsak üzerinde etki göstermektedir. PTH etkisini hedef hücrelerin plazma membran reseptörlerine bağlanarak

gösterir. Reseptör-PTH ilişkisi sonucunda membrana bağlı adenil siklaz uyarılır; PTH etkisinde iyi bilinen bir ikinci mesajcı olan cAMP'nin yapımı artar ve bu ikinci mesajcının uyardığı enzimlerin işlevleri sonucunda hormon etkisi ortaya çıkar. PTH'un cAMP'e bağımlı ve cAMP'e bağımlı olmayan etkileri vardır. Hormonun değişik dokularda oluşturduğu etki çeşitliliğinin, değişik G proteinleri ile olan ilişki sonucunda ortaya çıkan inositoltrifosfat, diasilgliserol ve kalsiyum gibi diğer ikinci mesajcılar tarafından sağlandığı düşünülmektedir (22).

PTH'un etkisi en hızlı olarak böbrekte görülür. PTH geri emilimini arttırarak, kalsiyumun vücutta tutulmasını sağlar. Fosfor ve bikarbonatın ise proksimal tübüllerden geri emilimini engeller. Bu şekilde idrarla atılan fosfor ve bikarbonat miktarı artar. Fazla bikarbonat atılması asidoza yol açar. Asidoz nedeniyle albümine bağlanan kalsiyum miktarı azalacağından dolaşımda iyonize kalsiyum miktarı artar. Fosfatüri de kemik yıkımı sonucunda gelişebilecek hiperfosfatemiye önler. Bu şekilde hiperfosfatemi önlenmeseydi, serumda fazla miktarda bulunan fosfatın kalsiyumla kompleksler oluşturması sonucunda PTH'un etkisiyle ortaya çıkan plazma iyonize kalsiyum artışı daha az olabilirdi. PTH böbreklerde hipofosfatemik etkisi ile ya da doğrudan 25(OH)D-1- α -redüktaz enzimini uyararak 1,25-dihidroksi vitamin D yapımını arttırır. Aktif D vitamini artışı sonucunda hormonun dolaylı etkileri ortaya çıkar: İnce barsaktan kalsiyum emilimi artar, kemik yıkımında artma olur (22).

Kemikte PTH reseptörleri osteoblastlar üzerindedir. PTH'un osteoklast işlevini dolaylı bir şekilde uyararak kemik yıkımını arttırdığı düşünülmektedir. Hormonun etkisi altında kemikten hücre dışı sıvısına kalsiyum ve fosfor akımı olmaktadır (22).

Malign dokular tarafından yapılan "Paratiroid hormon-related peptid" PTH homoloğudur ve gerçek bir hormon değildir. Kıkırdak ve başka dokulardan salınır, salınımı kalsiyumdan etkilenmez (25). Lokal olarak salınımı Tip1 PTH reseptörünü aktive eder ve bu reseptöre afinitesi PTH'unkiyle aynıdır.

2.1.2. Primer Hiperparatiroidizmde paratiroid bezleri

Soliter paratiroid adenomları monoklonal veya oligoklonal tümörlerdir (26). Benzer olarak multiglandular hiperparatiroidizmde de paratiroid tümörleri monoklonal veya oligoklonaldır (27), bu da paratiroid tümör öncül hücrelerinin somatik veya germ-line mutasyonu sonucu fazla çoğalmasına sebep olur. Hiperparatiroidizmde altta yatan gen mutasyonları çok az tümörde gösterilebilmiştir. Bunlar onkogenezin moleküler oluşum yolunu gösterir ve tedavi için hedef saptanmasına yardımcı olur (28-33). Diğer tümörlerde olduğu gibi paratiroid tümörlerde iki veya daha fazla gende mutasyon olur, adım adım

adenom gelişir (34-37). Paratiroid tümörlerde mutasyona uğrayan bilinen ve bilinmeyen genler tümör baskılayıcı genlerdir; her iki kopyanın da inaktive olmasıyla meydana gelir (37-40). MEN 1 geni, tümör baskılayıcı gendir ve paratiroid adenomlarında sıklıkla her iki kopyada da somatik mutasyon vardır (hastaların %20'sinde) (41). Paratiroid bezinin fonksiyonlarında inhibisyona yol açan kalsiyum duyarlı reseptör ve vitamin D reseptöründe, adenomlarda inaktive edici mutasyon saptanmamıştır (41-44). Küçük bir grup paratiroid adenomunda cyclin D1 gen mutasyonu vardır (CCND1) (26, 30, 45). Bu mutasyonlar cyclin D1 proteininin aşırı ekspresyonuna neden olur, fakat paratiroid adenomlarında cyclin D1 mutasyonu olmadan da cyclin D1 in aşırı ekspresyonu oldukça yaygındır (46).

Primer hiperparatiroidizm de anormal paratiroid hücrelerinin, kalsiyum ile inhibisyona karşı duyarlılığı azalmıştır; bu paratiroid hücrelerdeki kalsiyuma duyarlı reseptörlerde oluşan bozukluğa bağlıdır (47). Bu reseptörlerdeki bozukluk primer hiperparatiroidizmin sebebi değildir, sonucunda oluşan bir bozukluktur.

2.2 PRİMER HİPERPARATİROİDİ SINIFLANDIRILMASI

2.2.1. Sporadik Primer hiperparatiroidinin Sebepleri ve Kategorileri

PHPT vakalarının %85'inden soliter paratiroid adenomları sorumludur, nadir olarak iki adenom bulunabilir. Paratiroid adenomlarının çoğu inferior paratiroid bezinden gelişir. Adenomların %6-10 kadarı ise timus, tiroid, perikard içinde veya özofagus arkasında yerleşir. Genellikle 0,5-5 g ağırlığında olan adenomlar, bazen 10-20 g'lık büyüklüklere ulaşabilir. Dört paratiroid bezinin hiperplazisi, PHPT'in %15-20'sinde saptanır. Dört bez hiperplazisi, sporadik olarak görülebilmese rağmen ailevi HPT'nin bir göstergeside olabilir. PHPT nedeni olarak paratiroid karsinomuna oldukça seyrek rastlanır (%0,5). Lokal invazyon veya uzak metastaz olmadıkça, paratiroid kanseri tanısı konulması güçtür (48).

Sporadik PHPT ile ilgili faktörler arasında boynun radyasyona maruz kalması ve lityum tuzları ile tedavi de vardır (49, 50). Lityum paratiroid hücrelerini invitro ortamda stimüle eder (51). Uzun dönem lityum tedavisi alanların yaklaşık %5'inde hafif hiperparatiroidizm görülür ve sıklıkla tedavi bırakıldıktan sonrada devam eder (50).

2.2.2. Kalıtsal PHPT Sendromları

PHPT hastalarının yaklaşık %20 gibi çok az bir kısmında birden fazla paratiroid bezin hiperfonksiyonu ile karakterize kalıtsal hastalık görülür. MEN Tip1 gibi bu kalıtsal sendromlar da bazı ailelerde sadece PHPT bulunabilir (44, 52, 53).

2.2.2.1. MEN Tip 1

Men Tip 1 hastalarında paratiroid, enteropankreatik, ön hipofiz ve çeşitli tümörlerin değişik kombinasyonları görülür (54). MEN Tip 1 hastaların 40 yaşına geldiğinde sıklık sırasına göre: %85 HPT, %35 Zollinger-Ellison sendromu,%25 prolaktinoma ve daha az sıklıkla da diğer tümörler görülür (54). MEN Tip 1, tümör supresör genin (MEN 1 geni) germ-line mutasyonu ile inaktive olması ile oluşur, otozomal dominant olarak kalıtılır. Kazanılmış veya somatik olarak ikinci MEN 1 kopyasının mutasyona uğraması tümör oluşumuna sebep olur.

2.2.2.2. Familial Hipokalsiürik Hiperkalsemi

Otozomal dominant kalıtmı olan FHH normal üriner kalsiyum atılımıyla hayat boyu devam eden hiperkalsemi ile karakterizedir (47). Kalsiyum sensing reseptörlerde ki germ-line mutasyonu sonucu meydana gelir ve paratiroid hücrelerinin kalsiyum ile inhibe olmasına karşı duyarsızlık gelişir (47). Hiperkalsemi subtotal paratiroidektomiden sonra da devam ettiği için cerrahi kontrendikedir. Paratiroid hücre hiperfonksiyonu poliklonal ve non-neoplastiktir (55). Hiperkalsemiye rağmen normal üriner kalsiyum atılımı, böbrekteki kalsiyum-duyarlı reseptörlerde ki mutasyona bağlıdır (47).

2.2.2.3. Yenidoğanın Şiddetli Primer Hiperparatiroidisi

Nadir görülür ve potansiyel olarak öldürücü bir bozukluktur. Etkilenen yenidoğanlarda büyümüş paratiroid bezleri, artmış serum PTH ve kalsiyum (kalsiyum > 16 mg/dl [4 mmol/ lt]) düzeyleri vardır. Kalsiyum-sensing reseptör geninde inaktive edici germ-line mutasyon sonrası oluşur (47).

2.2.2.4. MEN Tip 2A

Medüller tiroid kanseri ve feokromasitoma ile karakterizedir (33). PHPT hastaların %70'inde 70 yaşından sonra görülür ve genellikle hafiftir (56). RET proto-oncogenin aktive edici mutasyona uğraması ile oluşur ve otozomal dominant kalıtmıdır (33).

2.2.2.4. HPT-Jaw Tümör Sendromu

Nadir görülen bu sendrom, HPT, cemento-ossifiye fibromalar, renal kistler, Willms'tümörü, renal hamartomlar ile karakterizedir (52, 57, 58). Bu hastalar 40 yaşına geldiğinde yaklaşık %80'inde HPT ve %10'unda paratiroid kanseri görülür. Sıklıkla HPT'nin ilk semptomları ortaya çıktığında bir paratiroid adenomu vardır, ama multiple adenomlar eşzamanlı veya farklı zamanlarda oluşabilir. Hastalık kromozom 1q24'de bulunan bilinmeyen bir gendeki mutasyonla oluşur (57) ve otozomal dominant geçer.

2.3. PRİMER HİPERPARATİROİDİZM'DE KLİNİK

Paratiroidler küçük endokrin bezlerdir ve büyüklük yada fonksiyonlarında ki herhangi bir değişiklik komşu dokuları etkilemez. PTH'un fazla salınması kimyasal olarak böbreklerden, kemikten, gastrintestinal sistemden anormal kalsiyum ve fosfat değişimine neden olur. Sonuç hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve artmış kemik döngüsüdür.

PHPT'den genellikle hastada biyokimyasal taramalarda hiperkalsemi saptanınca, daha az sıklıkla da nefrolithiazis veya osteopeni olduğunda şüphelenilir. Tiyazid grubu ilaçlar antikalsiürik etkileri nedeniyle serum kalsiyum konsantrasyonunu hafifçe arttırabilir ve gizli PHPT 'in açığa çıkmasına neden olabilir.

Günümüzde HPT saptanan hastaların çoğu asemptomatik gibi görünmektedir (59, 60), fakat hastaların yarısından fazlasında yorgunluk, güçsüzlük gibi nöropsikiyatrik semptomlar görülür (61, 62). Yorgunluk, güçsüzlük bulunan bu hastaların çoğunda semptomların HPT nedeniyle olduğunun anlaşılması başarılı paratiroidektomi sonrası semptomların düzelmesiyle olmuştur. Vakaların %20'sinde nefrolithiazis vardır (60). Yinede yaygın görülen bir komplikasyondur (63). Böbrek parankiminde yaygın kalsiyum-fosfat birikimi ile karakterize nefrokalsinosis sıklığı bilinmeyen diğer bir komplikasyondur. Hiperkalsiüri (kadın hastalarda >250 mg/gün, erkek hastalarda >300 mg/gün) %30-40 hastada görülür. Başka bir neden bulunamazsa kreatinin klirensinde ki azalma PHPT ile alakalı olabilir. Asemptomatik PHPT'li hastalarda kontrol grubuna göre yaygın olarak hafif hipertansiyon görülebilir, ama hipertansiyon başarılı paratiroidektomiden sonra düzelmeyebilir (64-66). PHPT kardiyak kalsifikasyon ve sol ventrikül hipertrofisine neden olabilir; sol ventrikül hipertrofisi hipertansiyon olmadan da görülebilir ve paratiroidektomi ile kısmen düzelebilir (67). Gastrointestinal bulgular genellikle peptik ülser hastalığını ve pankreatiti içerir. Peptik ülser hastalığı MEN tip1 olmadan PHPT de görülmesi olası değildir. Pankreatit de genellikle hafif hiperkalsemisi olan hastalarda görülmez. Anemi, bant keratopati ve diş kaybı artık birkaç klinik sendrom dışında görülmemektedir (68). Yakın zamanda yapılan populasyon bazlı çalışmalarda HPT'li hastalarda mortalitenin artmadığı gösterilmiş, ancak serum kalsiyum konsantrasyonunun en yüksek olduğu 1/4 hastada mortalite artmıştır (69).

2.4. TANI

Asemptomatik PHPT hastalarında serum kalsiyum konsantrasyonu artmıştır, ama genellikle sadece normalin üst limitinden (10,2 mg/dl) 1 mg/dl artmıştır. PTH seviyeleri immünoradiometrik metod ile ölçülür. İyi bir ölçüm metodu; iyi standardize edilmiş olmalı, PTH-related peptidele çapraz reaksiyon vermemeli ve normal değerleri subnormal

değerlerden ayırtedecek kadar duyarlı olmalıdır. Şimdiki ölçüm teknikleri iki taraflı olup, amino-terminal ve karboksi-terminal epitoplarının ikisinide saptar (70, 71). İki taraflı immunoassay ile reaktif olan PTH molekülüleri intact olarak adlandırılır, ancak bunların bazılarında biyoaktivite yoktur (70-73). Örneğin, 8 aminoasit kaybolunca PTH (7-84) bu metotla ölçülebilir ama biyoaktif değildir. Aslında kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yıkım ürünlerinin temizlenememesine bağlı olarak bu metotlarla ölçülen PTH un yarısı biyolojik olarak inaktiftir (72, 73). Genellikle PTH normalin üst sınırının (65 pg/ml) 1,5-2 katı kadar artmıştır, yine de bazen normal olabilir.

Semptomatik hastalarda hipofosfatemide ve hiperkloremide sık görülmesine rağmen, asemptomatik hastalarda az görülür. 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı normalin üst sınırına yakındır. İyonize kalsiyum konsantrasyonu, total kalsiyum konsantrasyonunu ölçmekten daha avantajlı görünse de, Amerika'da ki uzmanların çoğu albüminle düzeltilmiş, total serum kalsiyum konsantrasyonunu kullanmaktadır (serum albumin konsantrasyonu 4 g/dl'nin altında ki her 1 g/dl azalma için total kalsiyum konsantrasyonuna 0,8 mg/dl eklenir). PHPT yükselmiş total serum kalsiyum konsantrasyonu ve yükselmiş yada uygunsuz olarak normal PTH düzeyleri ile birlikte (10). PHPT'de hiperkalsiüride beklenen bir bulgudur. PHPT ve nonparatiroid hiperkalsemi de benzer serum Ca düzeyleri bulunmasına rağmen, PTH Ca'un klirensini azalttığı için, PHPT'de nonparatiroid hiperkalsemiye göre idrar Ca seviyeleri daha düşüktür. Serum fosfor düzeyi normalin alt sınırındadır. Fosfor düzeyi hastaların yaklaşık 1/3'de belirgin olarak düşük bulunur. Serum alkalen fosfataz değeri yüksek olabilir. Kemik yapımını (kemik spesifik alkalen fosfataz, osteokalsin) ve kemik yıkımını (idrarda pridinolin, deoksidridinolin ve tip 1 kollajen N-telopeptidi) gösteren spesifik göstergeler, aşikar kemik bulgusu olmadan da yüksek bulunabilir. PTH'un böbrek asid-baz metabolizmasına etkisi ile, serum klorür düzeyinde hafif artış ve serum bikarbonat düzeyinde azalma saptanabilir. İdrarla kalsiyum atılımı hastaların %25'inde artmıştır. 1,25-dihidroksi vitamin D düzeyi bazı PHPT'li hastalarda yüksek bulunur. Ancak 1,25-dihidroksi vitamin D sarkoidoz, diğer granuloamatöz hastalıklar ve bazı lenfoma tiplerine bağlı hiperkalsemi de yüksek bulunabileceğinden tanı değeri azdır. 25-hidroksi vitamin D seviyeleri normalin alt sınırındadır.

PTH kemik döngüsünü artırır ve kemiğe etkisi yaşa bağlı olarak ve zaman içinde serum hormon seviyesine göre katabolik veya anabolik olabilir (74, 75). Genel olarak sürekli yüksek serum PTH düzeyinin kemiğe etkisi katabolik, intermittant hafif yükseklik anabolik etkilidir.

Hafif PHPT kemik üzerine etkisi hafif anabolik gibi görünmektedir (76). Hastalık kemikte deminerilizasyona neden olur, kortikal (çoğunlukla uzun kemikler) ve trabeküler (çoğunlukla vertebra) kemikte dağılım değişir (77, 78). Yaklaşık 1/4 hastada kortikal veya trabeküler kemikte osteopeni vardır (Z skoru < -2 ; “Z” ortalama yaş ve sex ile eşleştirilmiş standart deviasyonu yansıtır) (77, 78). Genel olarak, hafif HPT hastalarında kırık riski eşleştirilmiş normal popülasyonla benzerdir. Sadece bir çalışmada (popülasyon-bazlı kontrollü) HPT varlığında çeşitli kemiklerde özellikle de vertebra da kırık riskinin anlamlı olarak arttığı bulunmuş (79). Başarılı paratiroidektomi sonrası 6-12 ayda kemik kitlesi artar (60, 77, 80) ve bu artış 10 yıl sürer (60). İskelet tutulumunu radyografiler hiçbir zaman göstermese de kemik dansitometrisi tipik olarak gösterir. Dual-energy x-ray absorpsiometri (DEXA) ile yapılan ölçümlere göre kemik dansitesinde en fazla azalma radiusun distal 1/3 ünde olur. Bu bölge PTH’un katabolik etkisinden etkilenen kortikal kemiğin daha baskın olduğu bir bölgedir. Kalça ve lumbar vertebra dansitesinde, bu kemikler daha fazla trabeküler olduğu için, daha az azalma görülür (81). Bu şekildeki kemik kaybı, postmenapozal ilk yıllarda, özellikle lumbar vertebraları etkileyen trabeküler kemik kaybından farklıdır. Ama östrojen eksikliği bulunan postmenapozal PHPT bulunan kadınlarda, PTH’un trabeküler kemik kaybına karşı koruyucu etkisini gösterir ve lumbar vertebra kemik dansitesi iyi korunur. Son çalışmalarda osteoporozlu postmenapozal kadınlara aralıklı düşük doz PTH tedavisi verilerek lumbar vertebra kemik dansitesinde düzelme olduğu gösterilerek anabolik potansiyeli teyit edilmiştir (82). Buna rağmen ara sıra PHPT’li hastalarda lumbar vertebrada da kemik kaybı görülebilmektedir (83, 84).

Hastaların yaklaşık %20’si semptomatiktir, böbrek taşları, kemik hastalığı veya proksimal nöromusküler zayıflık görülür (83, 84). Bazı hastalarda güçsüzlük, kolay yorulma, entelektüel durumda azalma ve depresyon rapor edilmiştir (85, 86). Bu semptomlar nonspesifik olduğu için PHPT’e bağlamak güçtür, genelde semptomatik olarak değerlendirilmezler, cerrahi kararının alınmasını etkilemezler. Kalsiyum seviyeleri 12 mg/dl (3 mmol/l) üzerine çıktığı zaman, böyle nonspesifik belirtilerin PHPT ile ilişkili olma olasılığı daha fazladır. PHPT’in daha az görülen şekli de normal serum kalsiyumu ve artmış PTH düzeyiyle karakterizedir. Tanı sekonder HPT nedenleri ekarte edilince ve serum 25-hidroksi vitamin D düzeyleri normal fizyolojik aralığın alt sınırının altında değilse (yani, 20 ng/ml nin üstünde) konulabilir. Bu normokalsemik varyant PHPT’in erken dönemlerinde de görülebilir (87).

Hiperkalseminin birçok sebebi vardır, fakat çok azı yükselmiş PTH seviyeleri ile ilgili olduğundan ayırıcı tanısı zor değildir. Hiperkalsemili hastalarda PTH yüksekliği de

varsa ayırıcı tanıda tiazid grubu idrar söktürücüler veya lityuma bağlı HPT, familial hipokalsiürik hiperkalsemi ve son dönem böbrek yetmezliğinde görülen tersiyer HPT düşünülür. Lityum veya tiazid kullanan hastalarda en güvenli tedavi ilaçların kesilmesidir ve kesildikten üç ay sonra tekrar kontrol edilmelidir. Eğer serum kalsiyum düzeylerindeki yükseklik devam ediyorsa, hiperkalseminin PHPT nedeniyle olduğu kabul edilebilir. Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi aile öyküsünde hafif hiperkalsemi olması, genç erişkinde görülmesi, üriner kalsiyum / üriner kreatinin oranının $< 0,01$ olması ile PHPT'den ayrılır. Malignansi de görülen hümorale hiperkalsemide PTH-related peptidde artış olur, bu da PTH ölçümü için kullanılan immünoradiometrik assay ile ölçülemez. Eğer hümorale hiperkalsemisi olan bir malign hastada PTH seviyeleri de yükselmişse, büyük olasılıkla eşzamanlı PHPT'de vardır.

2.5. TEDAVİ

2.5.1. Cerrahisiz Asemptomatik PHPT'in Doğal Seyri

Asemptomatik PHPT hakkında tedavi kararı verirken hastalığın doğal seyrini bilmek gerekir. Hastaların çoğunda cerrahi kriterlerine, hastalığın ilerlediğini gösteren kanıtlara rastlanmaz (60). Ameliyat yapılmadan gözlenen hastalarda, ortalama serum kalsiyum ve PTH seviyeleri 10 yıllık periyod da değişim göstermemiştir. DEXA ile ölçülen ortalama kemik kitlesi stabil kalmış ve hiperkalsiüri kötüleşmemiştir. Trabeküler kemik mikromimarisi idame ettiriliyor gibi görünmektedir. Ancak hastaların yaklaşık %25'inde progresif hastalık kanıtları; artan hiperkalsemi ve hiperkalsiüri ile kemik kitlesinde azalma görülür. İlerlemeyi önceden belirlemede sadece yaş önemli gibi görünmektedir; genç hastalarda (< 50 yaş) hastalığın ilerleme olasılığı yaklaşık üç kat fazladır (88). Yani genellikle PHPT'in doğal gidişi benign olmasına rağmen, cerrahi tedaviye aday olmayan hastalar monitörize edilmelidir.

Nefrolitiazis öyküsü olan hastalar da cerrahi tedavi mutlaka gerekliyken, cerrahi tedavi uygulanmayan hastaların 10 yıldan daha uzun süreli takiplerinde hastalığın ilerlediği görülmüştür.

2.5.2 Paratiroid Cerrahisi Sonuçları

PHPT'i olan adultların çoğunda (%80-85) tek benign adenom, %15-20'sinde dört paratiroid bezinde hiperplazi, %0,5'den daha az hastada da paratiroid kanseri görülür.

Standart cerrahi yaklaşım, genel anestezi altında dört paratiroid bezin incelenmesi iken (89), alternatif yaklaşım benzer şekilde ama lokal anestezi uygulayarak dört beze operasyon yapmaktır. Bir başka strateji, adenomun, diğer bezlerin normal olduğu kesinleştikten sonra tek taraflı cerrahi ile çıkarılmasıdır. Multipl paratiroid adenomlar

olağandışı olduğundan, tek-bez hastalığı tanısı yeterince inceleme yapılarak diğer bezlerin normal olduğu kabul edildikten sonra konulmalıdır.

Paratiroid cerrahisi zor bir prosedür olduğundan başarı oranı zamanla %90'a yaklaşmıştır. Paratiroid bezleri değişik lokalizasyonlarda bulunabildikleri için son yıllarda operasyon öncesi lokalizasyon çalışmaları popüler olmuştur (90, 91). Lokalizasyon metodu olarak teknesyum işaretli sestamibi sintigrafisi, single-photon-emisyonu olan yada olmayan bilgisayarlı tomografi tercih edilmesine rağmen ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans da kullanılabilir. Eksperlerin çoğu önceden boyun cerrahisi geçiren hastalarda operasyon öncesi görüntüleme yapılmasının zorunlu olduğunu kabul ederken, cerrahi öyküsü olmayanlarda bu durum tartışmalıdır. Minimal invaziv paratiroidektomi yapılacak tüm vakalara operasyon öncesi görüntüleme yapılarak anormal paratiroid bezi bulunan tarafa müdahale edilir. Operasyon sırasında anormal paratiroid bezi çıkarıldıktan sonra periferden kan alınıp PTH düzeyi bakılır. Eğer düzeyde %50'den fazla azalma varsa anormal paratiroid bezi çıkarıldı kabul edilir ve ameliyat bitirilir, %50'den fazla azalma olmazsa diğer paratiroid bezleri araştırılır. Minimal invaziv paratiroidektomi kullanmak bazen başka bir hiperaktif paratiroid bezini veya dört bez hastalığını kaçırmamıza sebep olabilir (92, 93). Paratiroidektomi sonrası komplikasyon olarak nervus laringeus rekürrens yaralanması veya hipoparatiroidizm sık olmayarak görülebilir. Semptomatik hipokalsemi, şiddetli PHPT bulunan hastalarda postoperatif dönemde görülebilir (aç kemik sendromu olarak adlandırılır), fakat hafif hastalığı olanlarda nadirdir.

Multipl aktif bezler veya paratiroid bezler çıkarıldıktan sonra serum ve üriner kalsiyum konsantrasyonu normale döner. Tekrarlayan böbrek taşı sıklığında, bazı serilerde paratiroid cerrahi sonrası %90'dan fazla azalma görülür (94). 3-4 yıl sonra kemik dansitesi düzeler, lomber vertebra ve kalça bölgesinde antirezorptif tedaviye gerek kalmadan %12-14 artış görülür (60). Vertebral osteopenisi olan hastalarda bu bölgenin kemik dansitesinde yaklaşık %20 artış görülür (78). Radius distal 1/3'de ki değişiklik diğer bölgelere göre daha azdır.

2.5.3. Belirsizlik Alanları

2.5.3.1. Uzun Dönem Riskleri

Uzun dönem hiperkalsemiyle yaşamının riskleri bilinmiyor. Amerika'da yapılan popülasyon bazlı bir çalışmada ,hafif asemptomatik PHPT artmış mortalite ile ilişkili bulunmamış, ama en yüksek serum kalsiyum konsantrasyonuna sahip olanlarda mortalite artmıştır (63). Klasik PHPT kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon), gastrointestinal hastalıklar (peptik ülser), metabolik hastalıklar (diabetes mellitus) bağlantılı olsada bu

bireysel ilişkilerin nedensel olup olmadığı açık değildir (95). Buna rağmen Avrupa da yapılan çalışmalarda PHPT'li hastalarda artmış kardiyovasküler risk, lipid bozukluğu, glukoz intoleransı ve mortalite gösterilmiştir (67,96-99).

PHPT'li hastalardaki kırık insidansı bilinmiyor. Kırık riskinin tüm bölgelerde artmasına rağmen, vertebral kemik dansitesi relatif olarak iyi korunduğu gösterilmiştir. Fakat bazı çalışmalarda sürpriz olarak vertebral kırıkların arttığı tespit edilmiştir. Ön kol kırıkları kemik dansitesindeki azalmayla uyumlu olarak artmıştır. Buna rağmen risk belli olmasa da, şimdi biliyoruz ki; kemik dansitesi azalmış gibi görünse de, PTH kemiğin enine kesitsel alanını artırarak, kemiği güçlendirmektedir (100).

2.5.3.2. Medikal Tedavi

PHPT'li postmenapozal kadınlarda östrojen tedavisi kullanımı serum kalsiyum seviyesinde küçük bir azalma (0,5-1 mg/dl), kemik dansitesinde minimal artma ve stabil PTH seviyeleri sağlar (101). Buna rağmen günümüzde östrojen kullanımı ile ilgili riskler iyi gösterilmiştir (102). Ek olarak, şu an ki standart dozdan yüksek doz kullanımının daha iyi etkileri olmasına rağmen, daha düşük doz kullanıp iyi sonuçlar alan çalışmalarda var (103). Raloxifen, selektif östrojen reseptörüdür, bir potansiyel alternatiftir. Kısa süreli (8 hafta) bir çalışmada 18 postmenapozal kadında küçük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı serum kalsiyum konsantrasyonunda (0,5 mg/dl) ve kemik döngüsü belirteçleri seviyelerinde azalma saptanmıştır (104).

PHPT artmış kemik döngüsüyle karakterize olduğundan, bifosfonatlar bir diğer tedavi seçeneğidir. Yakın zamanda küçük sayıda vakayla yapılan klinik çalışmalarda alendronat kullanımı ile vertebral kemik dansitesinde anlamlı (%4-6) artışlar olduğu (105, 106), serum kalsiyum ve PTH seviyelerinde anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiştir.

Kalsimimetik ilaç olan cinacalcetin PHPT'de kullanımı araştırılmaktadır (107). Paratiroid hücre kalsiyum reseptörünün extrasellüler kalsiyuma afinitesini arttıran bu ilaç hücre içi kalsiyumda artışa PTH sekresyonunda azalmaya neden olarak serum kalsiyum seviyelerini azaltır. Klinik çalışmalar kalsiyumdaki normalizasyonun uzun sürdüğünü (üç yıldan fazla) (108), ama DEXA ile ölçülen kemik dansitesinde değişiklik olmadığını göstermiştir. PHPT'li hastalarda bu ajanla yada diğer tedavilerle kırık riskine ilişkin veri yoktur. Tüm bu medikal yaklaşımlar için daha fazla bilgiye gerek vardır.

2.5.3.3. Kalsiyum ve D Vitamini Alımı

Kalsiyum alımını 750 mg/dl den fazla azaltmamak gerekir. Düşük kalsiyum alımı PTH sekresyonunun artmasına neden olur. Asemptomatik PHPT'li pekçok hastada 25-hidroksi D vitamini düzeyi normal aralığın alt sınırında veya hafif düşüktür (109) ve bir

multivitaminle düşük dozla replasman (400 IU /gün D vitamini) mantıklıdır. Gereğinden fazla D vitamini kullanımı hiperkalsemi ve hiperkalsiüride kötüleşmeye neden olur. Bol sıvı alımı önerilmelidir, çünkü dehidratasyon hiperkalsemiyi kötüleştirir.

2.5.3.4. Diğer Belirsizlikler

Günümüzde HPT'in normokalsemik variantının doğal gelişimi ile ilgili veri eksikliği bulunmaktadır. Ek olarak, hafif HPT'in muhtemel nörofizyolojik, kardiyovasküler, metabolik belirtileri ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Yeni PTH assaylerin, en yeni görüntüleme metodlarının ve farklı cerrahi yaklaşımların rolü üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.5.3.5. Kılavuz

2002 yılında, asemptomatik PHPT üzerine yapılan the National Institutes of Health (NIH) toplantısında (110), 1990 NIH Consensus gelişim konferansında önceden tanımlanan tedavi durumu (8) ile ilişkili anahtar konular gözden geçirilip düzenlenmiştir. Toplantıdan sonra düzenlenen bir panelde özellikle hastalığın asemptomatik formu ile alakalı yeni tedavi kılavuzları önerilmiştir. Yeni tedavi kılavuzlarında cerrahi önerilen serum kalsiyum konsantrasyonu düzeyi, normal üst limitin 1 mg/dl üstüne indirilmiş, çünkü panelde bu değer üstündeki serum kalsiyum seviyesinin komplikasyonlar açısından yüksek riskli olduğu açıklanmıştır. Kemik dansitometresinin üç bölgeye lomber vertebra, kalça ve distal radius 1/3'e yapılması öneriliyor, çünkü hastalık bütün kemikleri özellikle radiusu etkilemektedir. Kemik mineral dansitesi için T skoru kullanılmalıdır ve kılavuzlar World Health Organization (WHO) da belirlenen osteoporoz T skoru $-2,5$ dan düşükse cerrahi tedavi önerilmektedir.

Tablo 2.1 Asemptomatik PHPT'li hastalar için eski ve yeni cerrahi tedavi kriterlerin karşılaştırılması

	1990	2002
Serum kalsiyum (mg/dl)	Normalin üst sınırının 1-1,6 mg/dl üzerinde olması	Normalin üst sınırının 1 mg/dl üzerinde olması
İdrar kalsiyumu (mg/24saat)	>400 mg	>400 mg
Kreatin klirensi	%30	%30
KMY	Z<-2	T<-2,5
Yaş (yıl)	<50	<50

Kısaltma: KMY, kemik mineral yoğunluğu

Asemptomatik PHPT 'li vakaların bazıları cerrahi tedavi için bu kriterlerden hiçbirini karşılamıyor. Bu hastalar için, monitorizasyonu içeren konservatif yaklaşım güvenli ve uygun bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (tablo 2.2'de özetlenen).

2.5.3.6. Sonuç Ve Öneriler

Asemptomatik PHPT'li hastaların çoğunda cerrahi tedaviye gerek yoktur. Uzun dönem takiplere ve eksperlerin fikirlerine göre kabul edilmiş cerrahi endikasyonları şunları içerir: serum kalsiyum konsantrasyonunun normalin üst sınırından 1 mg/dl yüksek olması, belirgin hiperkalsiüri (üriner kalsiyum atılımının günde 400 mg/dl den fazla olması), kemik dansitesinin azalması (herhangi bir bölgede T skorunun <-2,5 olması) ve 50 yaşın altında olmak. Bu kriterleri karşılamayan vakalarda altı ayda bir kalsiyum seviyesi ve yıllık kemik mineral dansitometresi çekilmesi önerilmektedir. Hastalara aktif yaşam tarzını sürdürmesi, normal kalsiyum ve D vitamini alımları önerilmelidir.

Tablo 2.2 Cerrahi tedavi uygulanmayan asemptomatik PHPT hastalarının monitorizasyonunda kullanılan eski ve yeni kılavuzların karşılaştırılması

	1990 kılavuzu	2002 kılavuzu
Serum kalsiyumu	6 ayda bir	6 ayda bir
24 saatlik idrar Kalsiyumu	Yıllık	Önerilmiyor
Kreatin klirensi	Yıllık	Önerilmiyor
Serum kreatin	Yıllık	Yıllık
KMY	Yıllık	Yıllık, her üç bölge
Abdominal radyografi	Yıllık	Önerilmiyor

Kısaltma: KMY, kemik mineral yoğunluğu

2.6. DİABETES MELLİTUS VE PHPT BERABERLİĞİ

PHPT'de diabetes mellitus (DM) prevalansı %8 ve DM'de PHPT prevalansı %1 dir. Her iki değerde genel populasyonda beklenen prevalansın üç katı kadar yüksektir. Her iki hastalığa sahip olan hastalar genellikle 40 yaşından büyük ve %80'i kadın, %22'si tip 1, %78'i tip 2 DM'dir. İlk olarak PHPT görülme oranı %20 iken önce DM gelişme sıklığı %40'tır. Her iki hastalığın beraber bulunma veya bir yıl içinde birlikte görülme oranı ise %40'tır. PHPT'li hastaların yaklaşık %40'ında bozulmuş glukoz toleransı (IGT) vardır. PHPT'de insülin direnci (ID) mevcuttur ve muhtemelen hücre içi serbest kalsiyum

konsantrasyonunun artmış olmasından kaynaklanır. İnsülin direnci ilerlerse IGT ve DM oluşur. Paratiroidektomi bütün hastalarda olmasada bazılarında IGT ve DM'in gerilemesine neden olur. Hiperparatiroid hastalar IGT ve DM yönünden yılda bir kez ve operasyon öncesi taranmalıdır. Diabetik hastaların yalnızca %1'inde HPT görülse de uygun aralıklarla hiperkalsemi yönünden taranmalıdır, çünkü tedavi edilmezse hipertansiyonla alakalı olabilir (111).

PHPT ve DM ile ilgili iki hastalığın birbirine prevalansının artmış olduğunu gösteren son kanıtlardan sonra güncel bir ilgi ortaya çıkmıştır (2, 3) ve muhtemelen aşırı aktif paratiroid dokusu çıkarılırsa DM'un çakışma şiddetini azaltabilir (4).

2.6.1. Prevalans Çalışmaları

1991'de tek bir merkezden gösterilmiş PHPT'i olan 205 adult vakada DM araştırılmış ve prevalansı %7,8 bulunmuştur (2). Önceki anektodal veya retrospektif olarak kaydedilmiş prevalanslar %7,8 (112), %8,2 (113), %7,4 (114), %2,2'dir (115). Bu 1991 çalışmasında yaş ve cinsiyet düzeltmeleri yapıldıktan sonra aynı kliniğe başvuran HPT'i olmayan hastalarla, Oxford, Poole, Southall ve Coventry'deki genel populasyonun DM prevalansı karşılaştırılmış, %7,8'lik prevalans istatistiksel olarak bu populasyonlardaki (Coventry dışında) DM prevalansından fazla bulunmuş ve artış oranı 2,3-3,6 kat olarak tespit edilmiştir. Vücut kitle indeksleri erkek ve kadın HPT vakalarında HPT olmayan gruptan farklı bulunmazken, Coventry ve Southall populasyonunda bir miktar azalmış olarak saptanmıştır.

Diyabetli hastalarda PHPT prevalansı da araştırılmış (3), 704 gösterilmiş diyabetik hastadan 7 vaka saptanıp, prevalansı %0,99 olarak hesaplanmış, bu değer dört genel populasyondaki HPT prevalansından (Güney Afrika da %0,1 ve %0,12; USA'de %0,35 ve Stocholm de %0,36) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,02$ ve $p < 0,01$). Diyabetik hastaların alındığı genel populasyon yaş ve cinsiyete göre düzeltildiğinde ise prevalans %0,82 ile yine anlamlı olarak yüksek kalmıştır (populasyondaki %0,36 prevalans hariç).

DM ve HPT'in aynı bireyde bulunmasının rastgele şansı %0,011 (3). Bu iki hastalığın yüksek bulunması beraber bulunma şansına önemli bir katkıda bulunmamaktadır.

PHPT'li diyabeti olmayan hastaların birinci derece akrabalarında diyabet bulunmasında çalışılmış (2), 189 hastadan 19'nun toplam 23 diyabetik akrabası saptanmıştır (prevalans %10,1 (hastalar); %12,2 (akrabalar)). Karşılaştırılan kontrol grubunda 200 non-HPT bulunmayan vakanın 194'ünde diyabet yokmuş ve bunların da 13'ünün 15 birinci

derece akrabasında diyabet bulunmuştur (prevalans %6,7 (hastalar) , %7,7 (akrabalar)). DM ve HPT bulunan 16 vakanın 8'inin birinci derece akrabasında diyabet varmış (prevalans%50) ve kontrol grubundaki 6 diyabetik hastanında 3 akrabasında diyabet saptanmıştır (prevalans%50). Genel oran olarak PHPT'li hastaların birinci derece akrabalarında diyabet oranı yüksek ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Akrabalarda tip1 ve tip2 DM oranlarını tam olarak hesaplayacak veri yoktur.

2.6.2. Klinik Çalışmalar

Bir çalışmada her iki hastalığa sahip olan 231 vaka (3,özet,114,116) rapor edildiyse de yeterli klinik veri sadece 33 vakada elde edilebilmiştir (3). Yapılan değerlendirmede diyabetik popülasyonda nispeten erkek hakimiyeti saptanmış (yaklaşık %55 erkeğe karşın %45'i kadın), buna karşılık PHPT'de belirgin olarak kadın fazlalığı gözlenmiştir (yaklaşık %75). Her iki hastalığı olan 33 hastanın 27'sinin kadın (%81,8) olduğu görülmüş ve beklenenden yüksek bulunmuştur (~ %60 kadın).

23 hastanın 5'i insüline bağımlı DM (IDDM) (%21,7) varmış ve bunlardan birinde akut pankreatit sonrası diyabet gelişmiştir. Onsekiz vakada (%78,3) tip2 DM bulunmuştur. Diyabet 13/33 vakada (%39,4) HPT'den önce (4-36 yıl önce) ve 6 hastada HPT'i izleyen 6-7 yılda ortaya çıkmıştır. Ondört hastada (%42,4) iki hastalık birbirinin bir yılı içinde saptanmıştır. Otuzüç hastadan DM tanısı alanların 30'unda ve PHPT tanısı alanların hepsinde tanı anında ki yaşın ≥ 40 olduğu görülmüştür.

2.6.3. Patofizyolojik Çalışmalar

DM ve PHPT arasındaki ilişkiyi gösteren deneysel kanıtlar üç ana kaynaktan gelmektedir: PHPT'de glukoz metabolizması, DM'da hücre içi kalsiyum, DM'de HPT ve paratiroid ilişkili fonksiyonlar.

2.6.3.1. PHPT'de Glukoz Metabolizması

Çeşitli kaynaklardan alınan kanıtlar şu sonucu ortaya koyuyor, obezite ve hipertansiyon yokluğunda PHPT'de insülin insensitivitesi vardır ve muhtemelen glukoz intoleransı ve diyabete yol açmaktadır.

1971'de 10 hastayla yapılan bir çalışmada, PHPT'de plazma glukoz hemostazını sağlamak için desteklenmiş insülin sekresyonuna ihtiyaç olduğu saptanmıştır (117). PHPT'de 100 gr oral glukoz yüklenmesine insülin cevabı artmış, idiyopatik hipoparatiroidizmde azalmıştır (118). PHPT'li obez ve diyabetik olmayan, normotansif 19 hasta 5 mg/kg bir saat sürekli glukoz infüzyonu sonrası yaş ve VKİ 'e göre 11 kontrolle eşleştirildiğinde daha yüksek plazma glukozu elde edilmiştir; bu hastaların 8'inde (%42)

IGT saptanmıştır (119). PHPT'deki ID'nin klinik olarak plazma glukoz ve lipid seviyelerini orta derecede etkilediği gözlenmiştir (120).

2.6.3.2. DM ve HPT'de Hücre İçi Kalsiyum

Deneysel kanıtlar her iki hastalıkta da hücre içi kalsiyumun arttığını göstermektedir. Bazal hücre içi sitozolik serbest kalsiyum konsantrasyonu (Ca^{+2}); tip 2 DM'da eritrosit, trombosit ve adipositlerde, tip 1 DM'da ise trombositlerde artarken, tip 2 DM'da (Ca^{+2}) osteoblastlarda azalmaktadır. DM oluşturulan (özellikle tip 1 DM) hayvanlarda kalp ve iskelet kası, aort düz kası, hepatositler ve periferik sinir sisteminde (Ca^{+2})'nin arttığı gösterilmiştir (121, referans özeti). Hiperglisemi derecesiyle (Ca^{+2}) konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon vardır (121, 122).

Rat adipositlerinde yükselmiş (Ca^{+2}) seviyelerinin glukozun bazal, stimüle edilmemiş hücre içi alımını etkilemediği (122), ama insülin bağımlı hücre içi alımını azalttığı (123), ID'e neden olduğu görülmüştür. Kronik böbrek yetmezliğinde PTH artmasına bağlı olarak (Ca^{+2}) artıp, paratiroidektomi ile düzelebilmektedir (124).

Direk olmayan gözlemlere rağmen muhtemelen PHPT'de benzer şekilde bu artmış (Ca^{+2}) seviyeleri insülinin uyardığı glukoz transportunu azaltarak ID gelişimine neden olduğu bilinmektedir.

2.6.3.3. DM'da Paratiroid Fonksiyonu

PHPT'de görülen temel biyokimyasal değişiklikler plazma (veya serum) PTH, Ca ve 1,25 dihidroksi-vitamin D artması ve plazma inorganik fosfat azalmasıdır. Herbiri için ayrı çalışmalar var, sonuçları tablo 2.3'de özetlenmiştir.

Tablo 2.3 DM’da paratiroid ilişkili fonksiyonların normal kontrol grubuyla karşılaştırılması (yaş eşleştirmesi yapılmış)^a

	Tip 1 diyabet	Tip 2 diyabet
Plazma parathyroid hormon	Hafif azalır; iyi diyabetik kontrolde daha az	Tip 1 diyabetteki gibi
Plazma kalsiyumu	İyonize değerler hafif azalır; diyabet kontrolünden etkilenmez	Hafif artar; kontrol kötü olduğu zaman daha fazla
Plazma fosfatı	Kötü kontrollü ise üriner kayıp azalabilir	Tip 1 diyabetteki gibi
Plazma 1,25 dihidroksi-vitamin D	? ^b	Değişiklik olmaz
Serum kalsitonin	Değişiklik olmaz	Değişiklik olmaz
Plazma parathyroid-related peptid	?	Artar
Hücre içi sitozolik serbest kalsiyum	Trombositlerde artar ^c	Eritrosit, trombosit ve adipositlerde artar; osteoblastlarda azalır

^aOrtalama değerlerde anlamlı fark olabilir,fakat bireysel değerler genellikle referans aralığı içindedir

^bDiyabetik ratlarda azalmıştır.

^cDiyabetik ratların kalp,iskelet kası ve hepatositlerinde artmıştır.

2.6.3.4. PTH

Araştırmalar gösteriyor ki insüline bağımlı olsun olmasın diyabetik hastalar nispeten hipoparatiroidiktir. 58 tip 1 DM hastasında ortalama immunoreaktif PTH konsantrasyonu normal ortalamanın %55’i kadar saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,01$). Uzun süreli diyabeti olan ve yüksek glukozürisi bulunan hastalar, kısa süreli diyabeti olan ve düşük glukozürisi olan hastalar ve kontrol hastaları karşılaştırılmış; ilk gruptaki hastalarda özellikle düşük PTH düzeyleri saptanmıştır ($p<0,001$) (125). Başka bir çalışmada tip1 diyabetli 22 hastada (126), kötü kontrollü 10 vakada ve iyi kontrollü 2 vakada serum PTH seviyeleri alt sınırın altında saptanmıştır. Tip 2 DM’li hastalarda da benzer düşük PTH düzeyleri gözlenmiştir (127) (106 hastada ortalama 2,34 pmol/lt, 43 kontrolde ortalama 3,11 pmol/lt değerleri karşılaştırılmış ($p<0,001$)).

Tip 2 DM’de hipokalsemiye (iyonize) paratiroid bezin yanıtı araştırılmış, hipokalsemi tri-sodyum sitrat infüzyonu ile sağlanınca PTH sekresyonu için eşik değerini hafif aşağı doğru kaydığı gözlenmiştir (128). DM’un hangi tipi olursa olsun serum PTH düzeyleri normal sınırlarda olabilmesine rağmen, deneysel incelemeler göstermiştir ki, normallere göre özellikle de plazma glukoz seviyeleri yüksek olduğu zaman daha düşüktür.

Paratiroid bezleri normal populasyona göre deneysel hipokalsemiye daha az yanıt vermektedir, yani göreceli hipoparatiroidizm vardır.

2.6.3.5. Plazma Kalsiyum

Birçok araştırmacı diyabetik hastalarda plazma kalsiyum değerini referans sınırlarda saptamış, ancak tip 1 ve tip 2 diyabetliler arasında varyasyonlar not etmişlerdir. Tip 1 diyabetlilerde bazal total plazma kalsiyumu normal iken iyonize kalsiyum düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (129). Tip 2 diyabetli 92 yetişkinde (130) total plazma kalsiyumu 2,48 mmol/Lt saptanmış, cinsiyet ve yaş karşılaştırmalı kontrollere (2,38 mmol/L) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur; bu hastalarda PHPT saptanmamıştır. Tip 2 diyabette plazma kalsiyumu tedaviden etkilenirken tip 1 DM'da etkilenmemiş (126); kötü kontrollü tip 2 DM'da ortalama 2,5 mmol/L ve tip 1 DM'dan (2.38 mmol/L) yüksek saptanmış, diyabet kontrolü sağlanınca 2,38 mmol/L 'e düşmüştür. Bu hastalarda idrar Ca düzeyleri tedaviden sonra azalmıştır. Her iki grup karşılaştırıldığında, idrar Ca seviyeleri, Tip 1 DM'de daha yüksek kalmıştır. Kötü glukoz kontrolü sırasında gözlenen idrar Ca düzeylerinde ki yükseklik (özellikle Tip 1 DM'de) fonksiyonel hipoparatiroidizm nedeniyledir.

2.6.3.6. Plazma İnorganik Fosfat

DM'da plazma fosfat düzeyleri normal sınırlar içindedir. Kötü kontrollü 28 tip 2 diyabet vakasında, idrarla artmış fosfat atılım saptanmış (132), ortalama plazma fosfatı başvuruda anlamlı düşük (1,12 mmol/L) iken taburculukda yükselmiştir (1,21 mmol/Llt) ($p<0,01$). Hiperglisemik ve öglisemik durumlarda hipofosfateminin bozulmuş glukoz metabolizmasına bağlı olduğu bulunmuştur (131). Altı kronik hipofosfatemili diyabetik olmayan hasta (2 idiyopatik hiperkalsiüri, 2 idiyopatik fosfatemi, 2 kalıtsal X-linked fosfatemi ve 1 erişkin başlangıçlı vitamin D dirençli osteomalazi), 6 kişilik bir kontrol grubuyla karşılaştırılmış, glukoz infüzyonu ile sabit bir hiperglisemi sağlanmıştır. Başka araştırmacılar da insülin infüzyonunu glukozla birlikte vererek ~718 pmol/L'lik yeterli bazal seviye sağlanmıştır. Her iki deneyde de glukoz infüzyonu hızı hipofosfatemik grupta az bulunmuştur (sırasıyla, %36 ve %43). Sonuç olarak hipofosfateminin dokuda azalmış insülin sensitivitesi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

2.6.3.7. Plazma 1,25 Dihidroksi Vitamin D

Plazma 1,25 dihidroksi vitamin D konsantrasyonu tip 2 diyabetlilerde kontrol hastalarına göre anlamlı fark saptanmamıştır (133). 1071 randomize seçilmiş vakada (134), 75 gr oral glukozdan 2 saat sonra bakılan plazma glukoz konsantrasyonu total serum kalsiyum ve PTH ile pozitif korelasyon gösterirken, 1,25 dihidroksi vitamin D ile böyle bir

anlamli korelasyon saptanmamıştır. Bunun tersi olarak, streptozosinle diyabet oluşturulan farelerde (tip 1 DM), serum 1,25 dihidroksi vitamin D düzeylerinde azalma belirlenmiş ve hormonun böbrekte üretimini azaldığına dair kanıtlar saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda insülinin PTH'la 1,25(OH)2D3 üretimi için gerekli olduğu (135), PTH'a böbreklerde 1alfa hidroksilaz cevabının azaldığı (136) ve 1,25(OH)2D3'ün DM ratlarda metabolik klirensinin arttığı (137) gösterilmiştir.

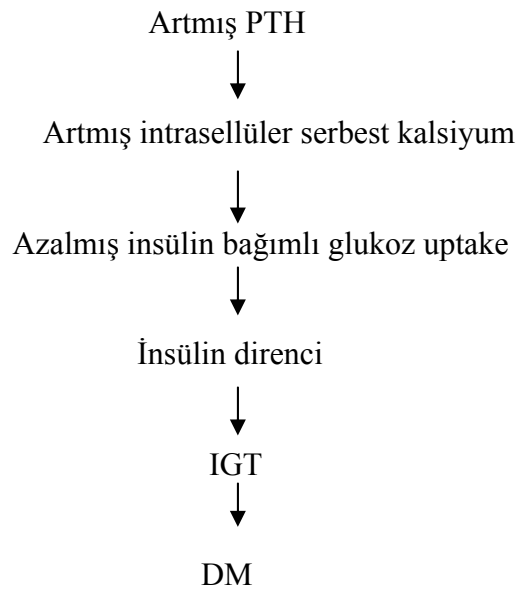
Değişik gruplarda Tip 1 (129) ve tip 2 (127) diyabetik hastalarda serum kalsitonin seviyeleri bakılmış ve normal bulunmuştur.

2.6.3.9. Plazma PTH-related Peptid

PTHrP malignanside humoral hiperkalsemi nedeni olarak bilinmektedir; 106 tip 2 diyabet hastası (ortalama $40,1 \pm 1,4$ pmol/L) 43 kontrolle ($27,3 \pm 1,3$ pmol/L; $p < 0,01$) karşılaştırılmış ve diyabet hastalarında artmış olduğu görülmüştür (127). Peptidin üriner atılımı tip 2 diyabette anlamli olarak artmıştır ($p < 0,01$), bu da PTHrP'in fazla üretildiğini gösterir. Yazarlar bu peptidin kalsiyum düzenleyici sistemde muhtemelen PTH yerine kompanzasyon için artmış olduğunu ileri sürmektedirler.

2.6.4. Patogenez

Klinik gözlemler PHPT'nin %20 vakada diyabetten önce , %40 diyabetten sonra, %40'ında ise birlikte saptandığını göstermiştir. Deneysel çalışmalar HPT hastaların uzun dönem insülin rezistansı veya duyarsızlığına sahip olduğunu göstermiştir ve bu mantıklı gibi görenen hipoteze göre; en sonunda hastalık ilerledikçe göreceli insülin yetmezliği ve aşık DM gelişebilir (şekil 2.1). Bu mekanizma diyabetten önce PHPT olan veya heriki hastalığın birlikte saptandığı vakalar için geçerlidir.



şekil 2.1. PHPT de diyabet gelişim hipotezi

DM'in önceden başladığı vakalarda deneysel çalışmalar yeterli yardım sağlamamaktadır. Kötü kontrollü tip 2 diyabette göreceli yüksek normal plazma kalsiyum ve düşük plazma fosfatının her ikisinin olması fizyolojik etki ile PTH aktivitesini baskılamakta ve bu da neden göreceli bir hipoparatiroidizm gözlendiğini açıklamaktadır. Tip 1 DM'da hipoparatiroidizm bu yolla oluşmaz; kötü metabolik kontrolün etkisi yoktur, iyonize kalsiyumun hafif azalması, primer olayın, azalmış PTH fonksiyonu olduğunu gösterir. Ne tip 1 DM'de ne de tip 2 diyabette uzamış endokrin yetmezlik olan hipoparatiroidizm, ne kadar hafif olursa olsun, aynı sistemin aktivite artışına sebep olacaktır (PHPT). Başka bir alternatif bağlantı da her iki hastalığın eşzamanlı olarak kadınlarda fazla olması nedeniyle otoimmün hastalık varlığı ihtimalidir. Bu mekanizma anlaşılammıştır, fakat paratiroid antikor örnekleme ile araştırılabilir.

Kötü kontrollü diyabette ve normal vakalarda yapılan 75 g'lık oral glukoz tolerans testi sonucundaki hiperglisemi uyuşmazlık göstermiştir. Normal grupta 2 saatlik plazma glukoz seviyeleri ile serum PTH ve kalsiyum seviyeleri arasında pozitif ilişki bulunurken (134), diyabetik vakalarda kontrol kötüleştikçe daha yüksek plazma glukozu ve daha düşük PTH düzeyleri saptanmıştır. Hiperglisemi osmotik diürez sonucu serum magnezyum (Mg) kaybına neden olur (139). Mg PTH'un aktivasyonu ve sekresyonu için gereklidir. Akut hipomagnezemi PTH sekresyonunu uyarırken kronik hipomagnezemi baskılamaktadır. Aynı zamanda PTH'un hedef dokulardaki etkisini de azaltmaktadır (140). Magnezyum daha çok hücre içinde bulunur ve normal serum Mg düzeyleri tüm vücut Mg düzeyini göstermez. Yalnızca hücre içi Mg seviyeleri DM'in metabolik kontrolü ile ilişkilidir (138).

2.6.5. Eşzamanlı DM'da Paratiroidektominin Etkisi

Uzun zaman önce, 1978'de Akgün ve Ertel (141) iki PHPT bulunan diyabetik vakada paratiroid adenomun çıkarılmasının glukoz toleransında belirgin düzelmeye sebep olduğunu rapor etmiştir. Retrospektif çalışmalarda çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir. Cheung ve arkadaşları (114) tip 2 diyabetik PHPT'li hastanın %26,8'inde paratiroidektomi sonrası metabolik durumlarında düzelmeye gözlemiş, ama Bannon ve arkadaşları (142) diyabetik PHPT'li hastalarla diyabetes mellitusu olan ve tiroidektomi geçirmiş benign ötiroid hastaları karşılaştırmıştır ve paratiroidektomi sonrası insülin gereksiniminde azalma olmadığını bildirmiştir. Sonradan Kautzky-Willer ve arkadaşları (143) aşikar diyabeti olmayan 16 HPT'li hastanın insülin duyarlılığı azalmış, 8'inde paratiroidektomiden 12 hafta sonra yalnızca kısmi düzelmeye rapor etmiş, ama Richards ve Thompson (116) paratiroidektomiyi takiben aşikar diyabet tedavisinde düzelmeyi (23/61 hasta) %38 olarak

kayıt etmişlerdir. Bu arada Quin ve Gumbert, heriki hastalığı olan tek hastada paratiroid adenomunun çıkarılmasını takiben tip 2 diyabette tam remisyon gözlemiştir (4). Konu ile ilgili uzun dönemli çalışma yoktur, fakat devam eden bir çalışmada (144) paratiroidektomi sonrası 8 hastanın 2'sinde glukoz toleransı düzelmiş, 1 vakada 4 yıl sonra 11,8 kilo almış olmasına rağmen günlük insülin dozu 57'den 48 IU'e düşmüş, diğer üç hastada 3-11 yıl sonra 2 kilo almış olmalarına rağmen diyabetik durumda değişiklik olmamış ve üç hastada 2-8 yıl sonra gerekli hipoglisemik ilaç dozu artmıştır. Yapılan uzun dönemli bir çalışma yoktur, ancak hem tip1 hemde tip2 diyabetli hastalarda paratiroidektomi sonrası insülin ihtiyacının azaldığını gösterilmiştir.

Paratiroidektomiyi takiben DM (4, 141, 144) veya IGT 'i (143, 144) bulunan PHPT'li 19 hasta rapor edilmiş eşzamanlı diyabeti bulunan bir hastada tam remisyon %5; iki hastada hipoglisemik ajanların dozlarında azalma %11; beş vakada IGT de düzelmeye %26; sekiz vakada diyabetik durumda değişiklik olmamış %42; üç vakada diyabetik durumda ilerleme %16 saptanmıştır.

Her iki hastalığa sahip hastaların hepsinde olmasa da bazısında başarılı paratiroidektomi sonrası, küçük bir şüphe olabilir, diyabetik durum düzelmekte (~%40) veya ilerlememektedir (~%40).

Paratiroidektominin diyabet ve IGT'nin ilerlemesini durdurma veya geri çevirme ihtimali, şimdi hiperparatiroid vakalarının medikal veya cerrahi olarak tedavi kararı verilmesi konusunda ek bir faktör olmuştur.

2.6.6. Yeni Tanı Kriterlerinin Etkisi

Diyabet ve glukoz intoleransı için yeni tanı kriterleri HPT'de görülen diyabet prevalansını etkilemektedir. Önceki çalışmalarda 1985 WHO kriterleri kullanılmıştır. ADA 2005 kriterleri (Tablo 2.4) kullanılırsa HPT hastalarında ki DM ve IGT prevalansı artmaktadır.

Tablo 2.4 ADA-2005 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

-
1. Diyabet semptomları ile beraber rastgele bakılan plazma glukozu düzeyi >200 mg/dl olması
 - Yemek sonrasıyla ilişkili olmadan günün herhangi bir saatinde rastgele bakılan,
 - Diyabetin klasik semptomları poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybını içerir
 2. Açlık plazma glukozun düzeyi \geq 126 mg/dl olması
 3. Standart 75 g oral glukoz tolerans testi sırasında bakılan 2. saat plazma glukozunun >200 mg/dl olması
-

Belirgin hiperglisemi yokluğunda bu kriterler farklı bir gün testin tekrar edilmesiyle doğrulanabilir. Üç ölçüm (OGTT) rutin klinik kullanımda önerilmiyor.

Paratiroid adenomunun çıkarılması glukoz intoleransında gerilemeye neden olur (4). FPG sınırının aşağıya çekilmesi cerrahi sonrasında glukoz intoleransında daha anlamlı düzelmelere yol açmıştır. Buna rağmen OGTT sonuçları yüksek oranda bilgi vermez ve bu nedenle cerrahinin etkilerini araştırırken minör değişiklikleri dahi dikkatli şekilde yorumlamak gerekir.

Diyabette yeni oluşan PHPT arasındaki ters ilişki FPG eşik değerinin düşürülmesi ile muhtemelen artacaktır, ikinci saatin aynen tutulması nedeniyle de ilişki şiddetlenecektir. Sonuç olarak HPT gelişecek DM havuzu büyüyecektir.

FPG'nin aşağıya çekilmesi IGT, IFG ve DM'un HPT den önce tanı konulmasını mümkün kılmaktadır (Tablo 2.5).

Tablo 2.5 Diyabetes Uzman Komitesi tarafından belirlenen OGTT kriterleri

	Normal glukoz toleransı	Bozulmuş açlık glukozu (IFG)	Bozulmuş glukoz toleransı (IGT)	Diabetes Mellitus
Açlık plazma glukozu (mg/dl)	<100	100-125	< 126	≥126
2. saat plazma glukozu (mg/dl)	<140	<140	140-199	>200

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran hastalarda, yapılan tetkiklerde serum Ca konsantrasyonu normalin üst sınırına yakın ve/veya yüksek olan hastalardan, aynı zamanda PTH düzeyleri de yüksek tespit edilen hastalar değerlendirildi ve asemptomatik PHPT teşhisi konulan 61 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu endokrinoloji polikliniğine başvuran yaş, cinsiyet, VKI ve diyabet için risk faktörleri benzer olan 80 hastadan oluşturuldu.

Hastalara ve kontrol grubuna çalışma ve yöntemleri hakkında ayrıntılı bilgi verildi.

Hastalara OGTT yapılarak 0.-30.-60.-90.-120. dakika plazma venöz kan glukozu ve açlık insülin düzeyleri ölçülerek hastaların metabolik durumu ve insülin duyarlılıkları değerlendirildi. Hastalara OGTT (75g) öncesi en az üç gün serbest diyet verildi. Hastalardan glukoz toleransını ve insülin duyarlılığını etkileyen hastalıkları olanlar ve ilaç kullananlar (DM, IGT, IFG öyküsü olanlar; kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği, anormal tiroid fonksiyon testi olanlar; oral kontraseptif, glukokortikoid, fenitoin, tiyazid grubu diüretik ve psikotropik ilaç kullananlar vb.) çalışma dışı bırakıldı.

Kalsiyum ve glukoz metabolizmasını etkilediği bilinen böbrek taşı, kırık, sigara ve alkol kullanımı sorgulamaları yapıldı. Aile bireylerinde böbrek taşı, diyabetes mellitus olup olmadığı sorgulandı.

Glukoz metabolizması ile serum ve idrar kalsiyum konsantrasyonunu etkileyebilecek tedaviler (tiyazid ve loop grubu idrar söktürücüleri, lityum, fenitoin, glukokortikoidler vb.) çalışma boyunca hastalara verilmedi.

Hastaların ölçülen kan şekerlerine göre, IFG, IGT ve DM tanıları, 2005 ADA kriterleri ile konuldu.

İnsülin direnci Matthews ve arkadaşları tarafından tanımlanan Homeostasis Model Assessment (HOMA) sistemine göre formül 3.1.'deki gibi hesaplandı;

Formül 3.1.:

$$\text{HOMA-IR} = \left[\frac{\text{insülin } mU/l \times \text{plazma glukozu } mmol/l}{22,5} \right]$$

Hastaların vücut kitle indeksleri (VKI) formül 3.2.'deki gibi hesaplandı;

Formül 3.2.:

$$\text{VKI} = \frac{\text{Kilo(kg)}}{[\text{boy(m)} \times \text{boy(m)}]}$$

Hiperkalsemi ve/veya PTH yüksekliği yapabilecek hastalığı olanlar (kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlar, anormal tiroid fonksiyon testi olanlar, D vitamini eksikliği olanlar, sekonder veya tersiyer hiperparatiroidisi olanlar, lityum kullananlar vb.) alışmadan çıkarıldı.

Hastalar, 18 ay boyunca izlendi, 6 aylık aralarla kontrole çağrıldı. Her kontrolde, hastaların;

OGTT, açlık insülin, serum PTH, D vitamini, Ca, P, Mg, Cl, ALP, 24 saatlik idrarda Ca ve P değerlerine bakıldı. KMD'leri yapıldı.

Serum PTH ve insülin seviyeleri immulite 2000 (BİODPC) cihazıyla kemiluminesans yöntemiyle ölçüldü.

D vitamini kromatografik olarak HPLC ile bakıldı.

Serum total Ca, P, Mg, ALP ve 24 saatlik idrar Ca, P düzeyleri kalorimetrik metodla ölçüldü.

Serum Cl seviyeleri iyon selektif elektrot yöntemiyle ölçüldü.

Plazma glukozu heksokinaz metoduyla otoanalizörlerde ölçüldü.

Kemik mineral yoğunlukları, DEXA yöntemiyle, üç bölgede (vertebra, femur, ön kol) T skorlarına bakılarak değerlendirildi.

4. İSTATİSTİK YÖNTEM

İstatistiksel değerlendirme "SPSS11.0 for Windows" ticari yazılım programı kullanılarak yapıldı. Hastalardan elde edilen değerlerin ortalamalarının karşılaştırılması, normal dağılım gösterenler için standart t testi ile, normal dağılım göstermeyenler için Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Sayımların değerlendirilmesinde ki-kare testi, değerkenlerin analizinde korelasyon ve regresyon analizleri kullanıldı.

5. BULGULAR

Çalışmaya alınan ve 18 ay süresince takip edilen, 61 PHPT hastası ile kontrol grubundaki 80 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 5.1’de gösterilmiştir. PHPT grubu ve kontrol grubunun demografik özelliklerine bakıldığında, gruplar arasında, kontrol grubunda, ailede DM öyküsünün fazla olması dışında fark yoktu (p=0.032).

Tablo 5.1 Hastaların Klinik Özellikleri

Özellikler	PHPT grup	Kontrol grubu	P
Hasta sayısı (n)	61 (47♀,14♂)	80 (68♀, 12♂)	A.D
Yaş (yıl)	61.97±9.97	59.79±10.010	A.D
VKI (kg/m ²)	28.81±5.04	29.74±7.08	A.D
Menapoz yaşı (yıl)	44.02±12.56	45.20±9.57	A.D
Sigara kullanımı (n)	18	23	A.D
Alkol kullanımı (n)	0	0	A.D
ERT kullanımı (n)	10	9	A.D
SERM kullanımı (n)	1	4	A.D
Kırık (n)	2	9	A.D
Böbrek taşı (n)	23	23	A.D
Ailede böbrek taşı (n)	11	9	A.D
DM (n)	8	9	A.D
Ailede DM öyküsü (n)	12	29	0.032
Hepatosteatoz (n)	27	28	A.D

Kısaltmalar: ERT, östrojen replasman tedavisi; SERM, selektif östrojen reseptör modülatörü; DM, diabetes mellitus.

Hastaların bakılan laboratuvar değerlerinde gruplar arasında, asemptomatik PHPT grubunda serum PTH (p=0.000), Ca (p=0.000), P (p=0.000), 24 saatlik idrar Ca (p=0.000) ve P (p=0.000) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo 5.2). Hastaların 0.-18. ay değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında ki anlamlı farklılık devam ederken, sadece PHPT grubunda, grup içinde 18.ayda PTH düzeylerinde anlamlı artış saptandı (p=0.043) (Tablo 5.3).

İnsülin duyarlılıkları

OGTT yapılarak 0.-30.-60.-90.-120. dakikalarda ölçülen plazma venöz kan glukozu düzeylerinde 0. ve 18. aylarda grup içinde ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Açlık

insülin düzeyi ve HOMA-IR, asemptomatik PHPT grubunda anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p=0.031$, $p=0.035$) (Tablo 5.2) ve 18. ayda, açlık insülin düzeyi ile HOMA-IR'deki anlamlı yükseklik devam etti (sırasıyla $p=0.036$, $p=0.032$) (Tablo 5.3). PHPT ve kontrol grubu IFG, IGT, DM yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına rağmen IFG yüzdesi daha fazla tespit edildi (PHPT grubunda %11.5, kontrol grubunda %3,8).

Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri

Onsekiz aylık süre içinde, altı ay arayla, DEXA yöntemiyle bakılan, üç ayrı bölge (lumber vertebra, kalça, önkol) karşılaştırıldı. PHPT grubunda, lumber vertebra ve önkolda değişiklik saptanmazken, femur boyun ve trokanterde, kemik mineral yoğunluğunda anlamlı artış saptandı (femur boyun $p=0.020$, femur trokanter $p=0.028$) (Tablo 5.3).

Tablo 5.2. Hastaların Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Özellikler	PHPT grup	Kontrol grup	P
Serum PTH (pg/ml)	156.13±66.58	52.05±14.06	0.000
Serum 25(OH) D vitamini (ng/ml)	32.21±19.87	29.92±12.72	A.D
İnsülin (uIU/ml)	12.09±9.32	8.77±4.20	0.031
0. dak. glukoz (mg/dl)	99.30±14.03	97.71±15.04	A.D
30. dak. glukoz (mg/dl)	161.57±35.82	163.89±34.47	A.D
60. dak. glukoz (mg/dl)	158.83±40.44	161.72±45.48	A.D
90. dak. glukoz (mg/dl)	136.69±40.84	139.05±44.33	A.D
120. dak. glukoz (mg/dl)	123.90±35.36	120.40±39.45	A.D
HOMA-IR	2.98±2.19	2.16±1.26	0.035
IFG (%)	%11.5	%3.8	A.D
IGT (%)	%9.8	%12	A.D
DM (n)	3	4	A.D
Serum kalsiyum (mg/dl)	10.2±0.67	9.46±0.46	0.000
Serum fosfor (mg/dl)	3.00±0.61	3.46±0.54	0.000
Serum magnezyum(mg/dl)	2.11±0.38	2.08±0.302	A.D
Serum alkalen fosfataz (U/L)	208.02±85.42	201.98±73.16	A.D
Serum klor (mmol/L)	105.53±3.49	105.07±3.27	A.D
İdrar kalsiyumu (mg/24saat)	261.10±171.40	178.04±98.47	0.000
İdrar fosforu (g/24 saat)	0.70±0.28	0.71±0.22	0.000
Lumbar vertebra total (AP)	-1.88±1.47	-1.90±1.62	A.D
Femur boyun	-1.28±0.99	-1.24±1.34	0.041
Femur trochanter	-1.35±0.97	-1.16±1.36	A.D
Radius 1/3 distal	-2.73±1.29	-1.94±1.65	A.D

Tablo 5.3. Hastaların 0.- 18.ay değerlerinin karşılaştırılması

Özellikler	PHPT grup			Kontrol grup		
	0. ay	18. ay		0.ay	18.ay	
PTH (pg/ml)	156.13±66.58	179.04±107.83	0,043	52.05±14.06	47.23±16.00	AD
Serum kalsiyum (mg/dl)	10.2±0.67	10.42±0.76	AD	9.46±0.46	9.32±0.43	AD
Serum fosfor (mg/dl)	3.00±0.61	2.76±0.66	AD	3.46±0.54	3.52±0.31	AD
İdrar kalsiyum (mg/24 saat)	261.10±171.40	291.31±182.43	AD	178.04±98.47	183.23±130.33	AD
Açlık kan şekeri (mg/dl)	99.30±14.03	102.56±18.58	AD	97.71±15.04	108.55±39.31	AD
Açlık insülin (uIU/ml)	12.09±9.32	11.57±10.24	AD	8.77±4.20	7.94±5.11	AD
HOMA-IR	2.98±2.19	2.93±2.28	AD	2.16±1.26	2.13±1.32	AD
Lumbal vertebra total (AP)	-1.88±1.47	-1.73±1.49	AD	-1.90±1.62	-1.90±1.483	AD
Femur boyun	-1.28±0.99	-1.38±1.13	0.020	-1.24±1.34	-1.18±1.33	AD
Femur trochanter	-1.35±0.97	-1.29±0.97	0.028	-1.16±1.36	-0.95±1.41	AD
Radius distal 1/3	-2.73±1.29	-2.28±1.89	AD	-1.94±1.65	-1.68±1.43	AD
İdrar fosforu (g/24 saat)	0.70±0.28	0.74±0.33	AD	0.71±0.22	0.60±0.30	AD
25 OH D vitamini (ng/ml)	32.21±19.87	34.12±17.62	AD	29.92±12.72	33.10±10.18	AD

6. TARTIŞMA

Primer hiperparatiroidi (PHPT), paratiroid bezinden aşırı paratiroid hormon (PTH) sekresyonu sonucu oluşan hiperkalsemi ile karakterize klinik bir tablodur. Günümüzde erken tanısal yöntemlerin geliştirilmesi ile, PHPT insidansı 1/1000 gibi yükselerek nispeten yaygın görülen bir endokrin hastalık olmuştur (1) ve PHPT saptanan hastaların çoğu asemptomatik gibi görünmektedir (59, 60).

Asemptomatik PHPT hastalarında serum kalsiyum konsantrasyonu normalin üst limitinden (10,2 mg/dl) 1 mg/dl kadar artabilir. PTH düzeyi normalin üst sınırının (65 pg/ml) 1,5-2 katı kadar artmıştır, yine de bazen normal olabilir.

Günümüzde asemptomatik PHPT'in doğal gelişimi ile ilgili veri eksikliği bulunmaktadır ve muhtemel nörofizyolojik, kardiyovasküler, metabolik belirtileri ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Literatüre baktığımızda asemptomatik PHPT'de ID, IFG, IGT ve DM gelişimi yönünde, uzun dönemli prospektif bir çalışma bulamadık. Bu amaçla 61 asemptomatik PHPT hasta ile 80 normal hastayı 18 ay süresince 6 aylık aralarla OGTT, açlık insülin, KMD (üç bölge), serum Ca, P, ALP, Cl, Mg, 24 saatlik idrar Ca ve P değerlerine bakarak takip ettik.

Çalışmaya aldığımız grupların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri benzer olduğu halde; asemptomatik PHPT grubunda kontrol grubuna göre açlık insülin düzeylerinde yükseklik ve insülin direncinde artış saptadık. Asemptomatik PHPT grubundaki açlık insülin düzeyi ve ID'deki istatistiksel olarak anlamlı yükseklikler 18. ayda da devam etti ama, başlangıç değerleri ile aralarında anlamlı fark yoktu. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber PHPT grubunda IFG prevalansı kontrol grubuna göre daha yüksek idi. Bu durum, hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonunun asemptomatik PHPT hastalarında artmış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Hücre içi Ca yüksekliği glukoz intoleransına ve insülin direncine neden olmaktadır. Deneysel çalışmalar PHPT hastaların uzun dönem insülin direncine sahip olduğunu göstermiştir. Bu hipoteze göre; hastalık ilerledikçe, göreceli insülin yetmezliği gelişir ve aşikar DM ortaya çıkabilir. Rat adipositlerinde yükselmiş Ca^{+2} seviyelerinin, bazal, stimüle edilmemiş glukoz alımını etkilemediği, ama insülin bağımlı alımı azalttığı, ID 'e neden olduğu görülmüştür (122, 123). PHPT grubunun ileride DM gelişimi yönünden risk altında olduğu gösterilmiştir.

PHPT'de diabetes mellitus (DM) prevalansı %8 ve DM'de PHPT prevalansı %1 dir. Her iki değerde genel populasyonda beklenen prevalansın üç katı kadar yüksektir. PHPT ve DM ile ilgili iki hastalığın birbirine prevalansının artmış olduğunu gösteren son kanıtlardan sonra güncel bir ilgi ortaya çıkmıştır (2, 3) ve muhtemelen aşırı aktif paratiroid dokusu çıkarılırsa her iki hastalığın birlikte görülme sıklığı azaltılabilir (4).

1971'de 10 hastayla yapılan bir çalışmada, PHPT'de plazma glukoz hemostazını sağlamak için desteklenmiş insülin sekresyonuna ihtiyaç olduğu saptanmıştır (117). PHPT'de 100 gr oral glukoz yüklenmesine insülin cevabı artmış, idiyopatik hipoparatiroidizmde azalmıştır (118). PHPT'li obez ve diyabetik olmayan, normotansif 19 hasta 5 mg/kg bir saat sürekli glukoz infüzyonu sonrası yaş ve VKİ 'e göre 11 kontrolle eşleştirildiğinde daha yüksek plazma glukozu elde edilmiştir; bu hastaların 8'inde (%42) IGT saptanmıştır (119). PHPT'deki ID'nin klinik olarak plazma glukoz ve lipid seviyelerini orta derecede etkilediği gözlenmiştir (120).

Retrospektif çalışmalarda çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir.

PHPT bulunan diyabetik iki vakada paratiroid adenomun çıkarılmasının glukoz toleransında belirgin düzelmeye sebep olduğu (141), bir hastada da tip 2 diyabette tam remisyon gözlendiği rapor edilmiştir (4).

Bir çalışmada tip 2 diyabetik PHPT'li hastanın %26,8'inde paratiroidektomi sonrası diyabetlerinde düzelmeye gözlenmiş (114), ama başka bir çalışmada diyabetik PHPT'li hastalarla diyabetik tiroidektomi geçirmiş benign ötiroid hastaları karşılaştırmış paratiroidektomi sonrası insülin gereksiniminde azalma olmamıştır (142).

Kautzky-Willer ve arkadaşları aşikar diyabeti olmayan 16 HPT'li hastanın insülin duyarlılığı azalmış 8'inde paratiroidektomiden 12 hafta sonra yalnızca kısmi düzelmeye rapor etmiş (143), ama Richards ve Thompson (116) paratiroidektomiyi takiben aşikar diyabet tedavisinde düzelmeyi (23/61 hasta) %38 olarak kayıt etmişlerdir.

Paratiroidektomiyi takiben DM (4, 141, 144) veya IGT'i (143, 144) bulunan PHPT'li 19 hasta rapor edilmiş eşzamanlı diyabeti bulunan bir hastada tam remisyon %5; iki hastada hipoglisemik ajanların dozlarında azalma %11; beş vakada IGT de düzelmeye %26; sekiz vakada diyabetik durumda değişiklik olmamış %42; üç vakada diyabetik durumda ilerleme %16 saptanmıştır.

Yapılan uzun dönemli bir çalışma yok, ancak hem tip1 hemde tip2 diyabetli hastalarda paratiroidektomi sonrası insülin ihtiyacının azaldığını göstermişlerdir.

Her iki hastalığa sahip hastaların hepsinde olmasa da bazısında başarılı paratiroidektomi sonrası, metabolik durum (~%40) veya ilerlememektedir (~%40).

Paratiroidektominin diyabet ve IGT'ı düzeltme ihtimali, günümüzde PHPT'de medikal veya cerrahi tedavi kararı verilmesini etkileyen ek bir faktör olmuştur.

Paratiroid adenomunun çıkarılması glukoz intoleransında gerilemeye neden olur (4). FPG sınırının aşağıya çekilmesi cerrahi sonrasında glukoz intoleransında daha anlamlı regresyona yol açmıştır. Buna rağmen OGTT sonuçları yüksek oranda bilgi vermez ve bu nedenle cerrahinin etkilerini araştırırken minör değişiklikleri dahi dikkatli şekilde yorumlamak gerekir.

M. Procopio ve arkadaşları (145), kesitsel olarak yaptıkları çalışmada, ID, IGT ve DM prevalansını, semptomatik ve asemptomatik PHPT'de kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptarken, asemptomatik ve semptomatik PHPT grubu arasında fark bulamamışlardır.

Bir çalışmada PHPT'li diyabeti olmayan hastaların birinci derece akrabalarında diyabet bulunması araştırılmış; genel oran olarak, PHPT'li hastaların birinci derece akrabalarında diyabet oranı yüksek, ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (2).

Biz de ailede tanısı konulmuş DM, IFG ve IGT bulunması yönünden hastaları sorguladık; PHPT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük vardı. PHPT hasta grubunda diabetes mellitus için ailevi yatkınlık az olmasına rağmen, insülin direnci indekslerinin belirgin yüksek olması, glukoz intoleransında hiperparatiroidinin önemli bir rolü olduğunu doğrulamaktadır.

Çalışmamızda, asemptomatik PHPT grubunda, 0.-18. ay PTH düzeylerini karşılaştırdığımızda anlamlı artış saptarken, serum Ca ve P düzeyleri ile 24 saatlik idrar Ca ve P seviyelerinde değişiklik olmadı. Asemptomatik PHPT takibinde veya tedavisinin düzenlenmesinde, NIH 2002 klavuzunda belirtildiği gibi, bu parametrelerin değerlendirilmemesi gerektiğini gösteriyor olabilir.

Kemik yoğunluklarını karşılaştırmak için 6 ay aralarla yapılan KMD'lere baktığımızda 18. ay sonunda, PHPT grubunda kortikal kemik kaybını gösteren femur boyun ve trokanter yoğunluklarında artış saptarken diğer bölgelerde (lumber vertebra ve radius distal 1/3) anlamlı değişiklik saptamadık. Bu sonuçlar, önceki çalışmalarla uyumlu olmasına rağmen kortikal kemik kitlesini gösteren femur boyun ve trokanterdeki anlamlı artış, KMY çekimindeki teknik hatalardan, kemik döngüsündeki değişikliklerde zamansal farklılıklardan veya PTH'un kemik üzerindeki anabolik etkisinden kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz. Bu durumda asemptomatik PHPT'de KMY ölçümlerinin 6ay-1 yıl aralıklar ile değil, daha uzun aralıklar ile yapılması daha doğru sonuç verebilir.

PTH, kemik döngüsünü artırır. Kemiğe etkisi yaşa bağlı olarak ve zaman içinde serum hormon seviyesine göre katabolik veya anabolik olabilir (74, 75). Genel olarak sürekli yüksek serum PTH düzeyinin kemiğe etkisi katabolik, aralıklı hafif yükseklik anabolik etkilidir. Yapılan çalışmalara göre, PHPT hastalarında, DEXA ile yapılan ölçümlerde, kemik yoğunluğunda, en fazla azalma radiusun distal 1/3'ünde olmaktadır. Bu bölge PTH'un katabolik etkisinden etkilenen kortikal kemiğin daha baskın olduğu bir bölgedir. Kalça ve lomber vertebra yoğunluğunda, bu kemikler daha fazla trabeküler olduğu için, daha az azalma görülür (81).

Bir çalışmada ameliyat yapılmadan gözlenen asemptomatik PHPT hastalarda, ortalama serum kalsiyum ve PTH seviyeleri 10 yıllık periyod da değişim göstermemiştir. DEXA ile ölçülen ortalama kemik kitlesi stabil kalmış ve hiperkalsiüri kötüleşmemiştir (88). Trabeküler kemik mikromimarisi idame ettiriliyor gibi görünmektedir. Ancak hastaların yaklaşık %25'inde progresif hastalık kanıtları; artan hiperkalsemi ve hiperkalsiüri ile kemik kitlesinde azalma görülür. İlerlemeyi önceden belirlemede sadece yaş önemli gibi görünmektedir; genç hastalarda (< 50 yaş) hastalığın ilerleme olasılığı yaklaşık üç kat fazladır (88).

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

PHPT erken tanısal yöntemlerin geliştirilmesi ile insidansı yükselerek nispeten yaygın görülen bir endokrin hastalık olmuştur ve günümüzde PHPT saptanan hastaların çoğu asemptomatik gibi görünmektedir. Asemptomatik PHPT'in doğal gelişimi ile ilgili veri eksikliği bulunmaktadır. PHPT esas olarak kemik mineral yoğunluğu üzerine etki etmesine rağmen, muhtemel nörofizyolojik, kardiyovasküler, metabolik belirtileri ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Asemptomatik PHPT'de ID, IFG, IGT ve DM gelişimi ile ilgili literatürde uzun dönemli prospektif bir çalışma mevcut değildir.

Asemptomatik PHPT hastalarının, özellikle metabolik komplikasyonlarının belirlenmesi için uzun dönemli geniş araştırmalar yapılması ve bu araştırmaların sonucunda bir görüş birliği oluşturulup, bu grup hastaların nasıl takip ve tedavi edileceğine karar verilmesi gereklidir. Bu sorunlar yanıt buluncaya kadar, cerrahi tedavi uygulanmayıp takip edilen hastaların, sadece KMY kaybı yönünden değil, ID ve DM gelişimi yönünden riskli grup içinde değerlendirilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Hyperparathyroidism. In: Becker KL, editor. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 3rd edition. Philadelphia: JB Lipincott; 2001. p. 564-73.
2. Taylor WH. The prevalence of diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism. *Diabet Med* 1991; 8: 683-687
3. Taylor WH, Khaleeli AA. Prevalence of primary hyperparathyroidism in patients with diabetes mellitus *Diabet Med* 1997; 14: 386-389.
4. Quin JD, Gumpert JRW. Remission of non-insulin dependent diabetes mellitus following resection of a parathyroid adenoma. *Diabet Med* 1997; 14: 80-81.
5. Albright F, Reifenshtein EC. The parathyroid glands and metabolic bone disease. *Baltimore: Williams&Wilkins*, 1948
6. Cope O. The story of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1966;21:1174-82
7. Heath HIII, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980;302:189-93.
8. Potts JT Jr, Fradkin JE, Aurbach GD, Bilezikian JP, Raisz LG, eds. Proceedings of the NIH consensus development conference on diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991;6:Suppl 2
9. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton LJ III. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med* 1997;126:433-440.
10. Lundgren E, Rastad J, Thurffjell E, Akerstrom G, Ljunghall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery* 1997;121:287-294.
11. Mithal A, Bandeira F, Meng X. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in India, Brazil and China. In: Bilezikian JP, ed. *The parathyroids: basic and clinical concepts*. 2nd ed. San Diego, Calif.: Academic Press, 2001:375-86.
12. Jüppner H, Gardella TJ, Brown EM, Kronenberg HM, Potts JT Jr. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in the regulation of calcium homeostasis and bone development. In: DeGroot LJ, ed. *Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders (in press).
13. Brown EM, Vassilev PM, Quinn S, Hebert SC. G-protein-coupled, extracellular Ca²⁺-sensing receptor: versatile regulator of diverse cellular functions. *Vitam Horm* 1999;55:1-71.
14. Chorev M, Alexander JM, Rosenblatt M. Interactions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein with their receptors. In: Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R, eds. *The parathyroids: basic and clinical concepts*. 2nd ed. San Diego, Calif.: Academic Press (in press).
15. Marchese A, George SR, Kolakowski LF, Lynch KR, O'Dowd BF. Novel GPCRs and their endogenous ligands: expanding the boundaries of physiology and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:370-375. [Erratum, *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:447.]
16. Demay MB, Kiernan MS, DeLuca HF, Kronenberg HM. Sequences in the human parathyroid hormone gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor and mediate transcriptional repression in response to 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:8097-8101.
17. Moallem E, Kilav R, Silver J, Naveh-Many T. RNA-protein binding and post-transcriptional regulation parathyroid hormone gene expression by calcium and phosphate. *J Biol Chem* 1998;273:5253-5259.
18. Chung U, Igarashi T, Nishishita T, et al. The interaction between Ku antigen and REF1 protein mediates negative gene regulation by extracellular calcium. *J Biol Chem* 1996;271:8593-8598.
19. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats: the effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995;96:1786-1793.
20. Li YC, Amling M, Pirro AE, et al. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. *Endocrinology* 1998;139:4391-4396.
21. Malloy PJ, Pike JW, Feldman D. The vitamin D receptor and the syndrome of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Endocr Rev* 1999;20:156-188.21
22. Holick MF, Krane SM, Potts, JR JT: Calcium, phosphorus, and bone metabolism: Calcium-regulating. Wilson JD, E Braunwald, KJ Isselbacher, RG Petersdorf, JB Martin, AS Fauci, RK Root (eds.) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, twelfth edition, New York, McGraw-Hill, Inc., pp. 1888-1902, 1991.
23. Jüppner H. Receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide: exploration of biological importance. *Bone* 1999;25:87-90.

24. Usdin TB, Hoare SRJ, Wang T, Mezey E, Kowalak JA. TIP39: a new neuropeptide and PTH2-receptor agonist from hypothalamus. *Nat Neurosci* 1999;2:941-943.
25. Strewler GJ. The physiology of parathyroid hormone-related protein. *N Engl J Med* 2000;342:177-185.
26. Arnold A. Molecular basis of primary hyperparathyroidism. In: Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R, eds. *The parathyroids: basic and clinical concepts. 2nd ed.* San Diego, Calif.: Academic Press (inpress).
27. Arnold A, Brown MF, Urena P, Gaz RD, Sarfati E, Drueke TB. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest* 1995;95:2047-2053.
28. Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, et al. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. *Cell* 1999;96:143-152.
29. Malkin D. Li-Fraumeni syndrome. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, Vogelstein B, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* 8th ed. Vol. X. New York: McGraw-Hill (in press).
30. Pestell RG, Albanese C, Reutens AT, Segall JE, Lee RJ, Arnold A. The cyclins and cyclin-dependent kinase inhibitors in hormonal regulation of proliferation and differentiation. *Endocr Rev* 1999;20:501-534.
31. Masciullo V, Khalili K, Giordano A. The Rb family of cell cycle regulatory factors: clinical implications. *Int J Oncol* 2000;17:897-902.
32. Spiegel AM. Mutations in G proteins and G protein-coupled receptors in endocrine disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2434-2442.
33. Hoff AO, Cote GJ, Gagel RF. Multiple endocrine neoplasias. *Annu Rev Physiol* 2000;62:377-411.
34. Tahara H, Smith AP, Gaz RD, Cryns VL, Arnold A. Genomic localization of novel candidate tumor suppressor gene loci in human parathyroid adenomas. *Cancer Res* 1996;56:599-605.
35. Farnebo F, Kytola S, Teh BT, et al. Alternative genetic pathways in parathyroid tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3775-3780.
36. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996;87:159-170.
37. Knudson AG. Hereditary cancer: two hits revisited. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122:135-140.
38. Cryns VL, Thor A, Xu H-J, et al. Loss of the retinoblastoma tumor-suppressor gene in parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1994;330:757-761.
39. Cryns VL, Rubio MP, Thor AD, Louis DN, Arnold A. p53 Abnormalities in human parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1320-1324.
40. Agarwal SK, Schrock E, Kester MB, et al. Comparative genome hybridization analysis of human parathyroid tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;106:30-36.
41. Heppner C, Kester MB, Agarwal SK, et al. Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumours. *Nat Genet* 1997;16:375-378.
42. Hosokawa Y, Pollak MR, Brown EM, Arnold A. Mutational analysis of the extracellular Ca(2+)-sensing receptor gene in human parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3107-3110.
43. Brown SB, Brierley TT, Palanisamy N, et al. Vitamin D receptor as a candidate tumor-suppressor gene in severe hyperparathyroidism of uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:868-872.
44. Carling T, Szabo E, Bai M, et al. Familial hypercalcemia and hypercalciuria caused by a novel mutation in the cytoplasmic tail of the calcium receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2042-2047.
45. Motokura T, Bloom T, Kim HG, et al. A novel cyclin encoded by a bcl1-linked candidate oncogene. *Nature* 1991;350:512-515.
46. Hsi ED, Zukerberg LF, Yang WI, Arnold A. Cyclin D1/PRAD1 expression in parathyroid adenomas: an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1736-1739.
47. Brown EM, Pollak M, Hebert SC. The extracellular calcium-sensing receptor: its role in health and disease. *Annu Rev Med* 1998;49:15-29.
48. Shane E. Parathyroid carcinoma. In Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, editors. *The parathyroids.* 2nd edition. New York: Academic Press; 2001. p. 515-26.
49. Schneider AB, Gierlowski TC, Shore-Freedman E, Stovall M, Ron E, Lubin J. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:254-257.
50. Bendz H, Sjodin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy -- a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med* 1996;240:357-365.
51. Brown EM. Lithium induces abnormal calcium-regulated PTH release in dispersed bovine parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:1046-1048.
52. Teh BT, Farnebo F, Twigg S, et al. Familial isolated hyperparathyroidism maps to the hyperparathyroidism-jaw tumor locus in 1q21-q32 in a subset of families. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2114-2120.

53. Kassem M, Kruse TA, Wong FK, Larsson C, Teh BT. Familial isolated hyperparathyroidism as a variant of multiple endocrine neoplasia type 1 in a large Danish pedigree. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:165-167.
54. Marx SJ, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med* 1998;129:484-494.
55. Marx SJ. Contrasting paradigms for hereditary hyperfunction of endocrine cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3001-3009.
56. Schuffenecker I, Virally-Monod M, Brohet R, et al. Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:487-491.
57. Szabo J, Heath B, Hill VM, et al. Hereditary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: the endocrine tumor gene HRPT2 maps to chromosome 1q21-q31. *Am J Hum Genet* 1995;56:944-950.
58. Williamson C, Cavaco BM, Jauch A, et al. Mapping the gene causing hereditary primary hyperparathyroidism in a Portuguese kindred to chromosome 1q22-q31. *J Bone Miner Res* 1999;14:230-239. [Erratum, *J Bone Miner Res* 1999;14:1472.]
59. Bilezikian JP, Silverberg SJ, Gartenberg F, et al. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism. In: Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R, eds. *The parathyroids: basic and clinical concepts*. 2nd ed. San Diego, Calif.: Academic Press (in press).
60. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1249-1255. [Erratum, *N Engl J Med* 2000;342:144.]
61. Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy: a case-control study. *Ann Surg* 1995;222:402-414.
62. Burney RE, Jones KR, Christy B, Thompson NW. Health status improvement after surgical correction of primary hyperparathyroidism in patients with high and low preoperative calcium levels. *Surgery* 1999;125:608-614.
63. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris ES, Gartenberg F, Seldin D. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism, 1985-1990. *Am J Med* 1990;89:327-34.
64. Nainby-Luxmore JC, Langford HG, Nelson NC, Watson RL, Barnos TY. A case comparison study of hypertension and hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:303-6.
65. Ringe JD. Reversible hypertension in primary hyperparathyroidism pre and postoperative blood pressure in 75 cases. *Klin Wochenschr* 1984; 62: 465-9.
66. Gennari C, Naimi R, Gonnelli S. Hypertension and primary hyperparathyroidism: role of adrenergic and plasma renin angiotensin systems. *Miner Electrolyte Metab* 1995; 21: 77-81.
67. Steffenelli T, Abela C, Frank H, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:106-112.
68. Rubin MR, Silverberg SJ. Rheumatic manifestations of primary hyperparathyroidism and PTH therapy. *Current Rheumatol Rep* 2002; 4: 179-85.
69. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Survival after diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med* 1998;104:115-122.
70. Kao PC, van Heerden JA, Grant CS, Klee GG, Khosla S. Clinical performance of parathyroid hormone immunometric assays. *Mayo Clin Proc* 1992;67:637-645.
71. Michelangeli VP, Heyma P, Colman PG, Ebeling PR. Evaluation of a new, rapid and automated immunochemiluminometric assay for the measurement of serum intact parathyroid hormone. *Ann Clin Biochem* 1997;34:97-103.
72. Lepage R, Roy L, Brossard JH, 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;44:805-809.
73. John MR, Goodman WG, Gao P, Cantor TL, Salusky IB, Juppner H. A novel immunoradiometric assay Detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments: implications for PTH measurements in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4287-4290.
74. Ishizuya T, Yokose S, Hori M, et al. Parathyroid hormone exerts disparate effects on osteoblastic differentiation depending on exposure time in rat osteoblastic cells. *J Clin Invest* 1997;99:2961-2970.
75. Schiller PC, D'Ippolito G, Roos BA, Howard GA. Anabolic or catabolic responses of MC3T3-E1 osteoblastic cells to parathyroid hormone depend on time and duration of treatment. *J Bone Miner Res* 1999;14:1504-1512.
76. Dempster DW, Parisien M, Silverberg SJ, et al. On the mechanism of cancellous bone preservation in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1562-1566.

77. Abdelhadi M, Nordenstrom J. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3845-3851.
78. Silverberg SJ, Locker FG, Bilezikian JP. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4007-4012.
79. Khosla S, Melton LJ III, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon WM, Riggs BL. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1700-1707.
80. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, et al. Primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy on regional bone mineral density in Danish patients: a three-year follow-up study. *Bone* 1999;25:589-595.
81. Silverberg SJ, Shane E, De La Cruz L. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1989;4:283-91.
82. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
83. Silverberg SJ, Locker F, Bilezikian JP. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4007-12.
84. Guo C-Y, Thomas WEG, al-Dehaimi AW, Assiri AMA, Eastell R. Longitudinal changes in bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3487-91.
85. Solomon BL, Schaaf M, Smallridge RC. Psychologic symptoms before and after parathyroid surgery. *Am J Med* 1994;96:101-6.
86. Silverberg SJ. Non-classical target organs in hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002;17:Suppl 2:N117- N125.
87. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5348-52.
88. Silverberg SJ, Brown I, Bilezikian JP. Age as a criterion for surgery in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 2002;113:681-4.
89. Clark OH. How should patients with primary hyperparathyroidism be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3011-4.
90. Allendorf J, Kim L, Chabot J, DiGiorgi M, Spanknebel K, LoGerfo P. The impact of sestamibi scanning on the outcome of parathyroid surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3015-8.
91. Alexander HR Jr, Chen CC, Shawker T. Role of preoperative localization and intraoperative localization maneuvers including intraoperative PTH assay determination for patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002;17:Suppl 2:N133-N140.
92. Lee NC, Norton JA. Multiple-gland disease in primary hyperparathyroidism: a function of operative approach? *Arch Surg* 2002;137:896-9.
93. Genc H, Morita E, Perrier ND. Differing histologic findings after bilateral and focused parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2003;196:535-40.
94. Bilezikian JR. Nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, eds. *Kidney stones: medical and surgical treatment*. Philadelphia: Lippincott-Kaven, 1996:783- 802.
95. Silverberg SJ. Non-classical target organs in hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002;17:Suppl 2:N117- N125.
96. Piovesan A, Molineri N, Casasso F. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism: effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol* 1999; 50:321-8.
97. Palmer M, Adami HO, Bergstrom R, Akerstrom G. Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism: a follow-up of 441 patients operated on from 1956 to 1979. *Surgery* 1987;102:1-7.
98. Hedback G, Oden A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism — an update. *Eur J Clin Invest* 1998;28:271-6.
99. Nilsson IL, Yin L, Lundgren E, Rastad J, Ekbom A. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe—nationwide cohort analysis on mortality from nonmalignant causes. *J Bone Miner Res* 2002; 17:Suppl 2:N68-N74.
100. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone(1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18: 539-43.
101. Marcus R. The role of estrogens and related compounds in the management of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002;17:Suppl 2:N146-N149.

102. Russow JE, Anderson GL, Prentice RI. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;228:321-33.
103. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Tattnell MA, Reid IR. Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 1996;125:360-8.
104. Rubin MA, Lee KH, McMahon DJ, Silverberg SJ. Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 1174-8.
105. Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ, Hosking DJ. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroidism-related osteoporosis: a 2-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4482-9.
106. Chow CC, Chan WB, Li JKY. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:581-7.
107. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCarty LC, Guo MD, Peacock M. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol* 2003;88: 5644-9.
108. Peacock M, Scumpia S, Bolognese MA. Long term control of primary hyperparathyroidism with cinacalcet HCl. *J Bone Miner Res* 2003;18:Suppl 2:S17. abstract.
109. Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JR. The effects of vitamin D insufficiency in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1999;107:561-7.
110. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan GH. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res* 2002;17:Suppl 2:N2-N11.
111. Taylor WH, Khaleeli AA. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. *Diabetes/Metabolism* 2001;17: 175-180.
112. Werner S, Hjertqvist B, Sjöberg HE. Primary hyperparathyroidism: analysis of findings in a series of 129 patients. *Acta Chir Scand* 1974; 140: 618-625.
113. Ljunghall S, Palmer M, Akerstrom G, Wide L. Diabetes mellitus, glucose tolerance and insulin response to glucose in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Eur J Clin Invest* 1983; 13: 373-377.
114. Cheung PSY, Thompson NW, Brothers TE, Vinik AI. Effect of hyperparathyroidism on the control of diabetes mellitus. *Surgery* 1986; 100: 1039-1047.
115. Peacock M. The endocrine control of calcium and phosphorus metabolism and its diseases. *Medicine* 1978; 9 (3rd series): 407-417.
116. Richards ML, Thompson NW. Diabetes mellitus with hyperparathyroidism; another indicator for parathyroidectomy? *Surgery* 1999; 126: 1160-1166.
117. Kim H, Kalkhoff RK, Costrini NV, Cerletty JM, Jacobson M. Plasma insulin disturbances in primary hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 1971; 50: 2596-2605.
118. Yasuda K, Hurokawa Y, Okuyama M, Kikuchi M, Yosinaga K. Glucose tolerance and insulin secretion in patients with parathyroid disorders. *New Engl J Med* 1975; 292: 501-504.
119. Kumar S, Olukoga AO, Gordon C, et al. Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 47-53.
120. Ginsberg H, Olefsky JM, Reaven CM. Evaluation of insulin resistance in patients with hyperparathyroidism. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975; 148: 942-945.
121. Levy J, Gavin JR, Sowers JR. Diabetes mellitus; a disease of abnormal cellular calcium metabolism? *Am J Med* 1994; 96: 260-273.
122. Marcinkowski W, Zhang G, Smogorzewski M, Massry SG. Elevation of (Ca²⁺)_i of renal proximal tubule cells and down-regulation of mRNA of PTH-PTHrP, V1a and AT1 receptors in kidneys of diabetic rats. *Kidney Int* 1997; 51: 1950-1955.
123. Draznin B, Lewis D, Houlder N. Mechanism of insulin resistance induced by sustained levels of cytosolic free calcium in rat adipocytes. *Endocrinology* 1989; 125: 2341-2349.
124. Massry SG, Smogorzewski M. Mechanism through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uraemia. *Semin Nephrol* 1994; 14: 219-231.
125. McNair P, Christensen MS, Madsbad S, Christiansen C. Hypoparathyroidism in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol* 1981; 96: 81-86.
126. Thalassinou NC, Hadjiyanni P, Tzanela M, Alevizaki C, Philokiprou D. Calcium metabolism in diabetes mellitus: effect of improved blood glucose control. *Diabet Med* 1993; 10: 341-344
127. Ishida H, Suzuki K, Sorneya Y, et al. Possible role of parathyroid hormone-related peptide on maintenance of calcium homeostasis in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Endocrinol* 1993; 129: 519-524.

128. Schwarz P, Sorensen HA, Monsen G, Friis T, Transbol I, McNair P. Hypocalcaemia and parathyroid responsiveness in diabetes mellitus: a tri-sodium-citrate clamp study. *Acta Endocrinol* 1992; 126: 260-263.
129. Amado JA, Gomez C, Obaya S, Otero M, Gonzalez-Macias J. Calcium and calcitonin responses to calcium infusion in type I diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 1987; 63: 249-252.
130. Levy J, Stern J, Gutman A, Naparstek Y, Gavin JR, Avioli V. Plasma calcium and phosphate levels in an adult non-insulin dependent diabetic population. *Calcif Tissue Int* 1986; 39: 316-318.
131. De Fronzo RA, Lang R. Hypophosphatemia and glucose intolerance: evidence for tissue insensitivity to insulin. *N Engl J Med* 1980; 303: 1259-1263.
132. Nagasaka S, Marakami T, Uchikawa T, Ishikawa S, Saito T. Effect of glycemic control on calcium and phosphorus handling and parathyroid hormone level in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Endocrine J* 1995; 42: 377-383.
133. Ishida H, Seino Y, Matsukura S, et al. Diabetic osteopenia and circulating levels of vitamin D metabolites in type 2 (non-insulin dependent) diabetes. *Metabolism* 1985; 34: 797-801.
134. Wareham NJ, Byrne CD, Carr C, Day NE, Boucher BJ, Hales CN. Glucose intolerance is associated with altered calcium homeostasis: a possible link between increased serum calcium concentration and cardiovascular disease mortality. *Metabolism* 1997; 46: 1171-1177.
135. Wongsurawat N, Armbrrecht HJ. Insulin modulates the stimulation of renal 1,25-dihydroxy vitamin D3 production by parathyroid hormone. *Acta Endocrinol* 1985 Jun;109(2):243-8.
136. Wongsurawat N, Armbrrecht HJ. Calcitonin stimulates 1,25-dihydroxy vitamin D production in diabetic Rat kidney. *Metabolism* 1991; 40: 22-25.
137. Verhaeghe J, Suiker AM, Van Bree R, Van Herck E, Jans I, Visser WJ, Thomasset M, Allewaert K, Buillon R. Increased clearance of 1,25(OH)2D3 and tissue-specific responsiveness to 1,25(OH)2D3 in diabetic rats. *Am J Physiol.* 1993 Aug; 265(2Pt 1): E215-23.
138. Lima ML, Rodrigues LE, Cruz T, Barbosa K, Pousada CP & Canguçu V (1998). The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 21: 682-686.
139. Rude RK, Oldhan SB, Sharp CF & Singer FR (1978). Parathyroid hormone secretion in magnesium deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 47: 800-806.
140. Rude RK (1996). Magnesium depletion and hypermagnesemia. In: Favas MJ (Editor), *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 3rd edn. Lippincot-Raven, Philadelphia.
141. Akgun S, Ertel NH. Hyperparathyroidism and coexisting diabetes mellitus: altered carbohydrate metabolism. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1500-1502.
142. Bannon MP, Van Heerden JA, Palumbo PJ, Ilstrup DM. Relationship between primary hyperparathyroidism and diabetes mellitus. *Ann Surg* 1988; 207: 430-433.
143. Kautzky-Willer A, Pacini G, Neiderle G, Schernthauer G, Prager R. Insulin secretion, insulin sensitivity and hepatic insulin extraction in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *ClinEndocrinol* 1992; 37:147-155.
144. Younis N, Khaleeli AA, Taylor WH. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy. *Clin Sci* 1998; 95: 2P.
145. Procopio M, Magro G, Cesario F, Piovesan A, Pia A, Molineri N, Borretta G. 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.* 2002 Nov;19(11):958-61.