

T. C.  
HİTİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER HİPERPARATİROİDİ TANILI  
HASTALARDA VİSFATİN DÜZEYİ  
KARDİYOASKÜLER RİSK BELİRTECİ OLABİLİR  
Mİ?

DR. EMRE SÖNMEZ

İÇ HASTALIKLARI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. HÜSEYİN KÖSEOĞLU

ÇORUM -2023

## **Yardımcı Araştırmacılar**

Doç. Dr. Derya Köseoğlu, Özel Elitpark Hastanesi Endokrinoloji



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ilk günden itibaren elimden geldiğince özveri ile çalıŐtıđım iç hastalıkları kliniğinde bilgi ve deneyimlerini paylaşan, yol gösteren, her sorunuma anında çözüm bulan, yetişmemde büyük emeği olan değerli hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım. Tezimi hazırlarken desteğini esirgemeyen tecrübelerini benimle paylaşan değerli danışman hocam Doç. Dr. Hüseyin KÖSEOĞLU'na en samimi ve içten teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tüm tez süreci boyunca bilgi ve tecrübesiyle yardımlarını eksik etmeyen değerli hocam Doç. Dr. Derya KÖSEOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca beraber çalıŐtıđım, hem zevkli hem de yorucu zamanlar paylaşarak dostluklar edindiğim tüm asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana her zaman destek olan, mutlu ve üzüntülü günlerimde yanımda olan manevi desteğini esirgemeyen aileme, çok değerli dostlarıma ve arkadaşlarıma Őükranlarımı sunarım.

Dr. Emre SÖNMEZ

Kasım 2023

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ .....	x
ŞEKİL LİSTESİ .....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. Paratiroid Bezlerin Anatomi ve Embriyolojisi.....	5
2.2 Parathormon ve Kalsiyum Homeostazisi.....	6
2.3. Primer Hiperparatiroidizm .....	9
2.3.1. Tanım .....	9
2.3.2. Tarihçe.....	9
2.3.3. Epidemiyoloji .....	10
2.3.4. Etyopatogenez ve Risk Faktörleri .....	10
2.3.5. Klinik Sınıflama .....	12
2.3.6. Semptom ve Bulgular.....	15
2.3.7. Tanı.....	20
2.3.8. Tedavi.....	26
2.3.9. Persistan ve Rekürren Primer Hiperparatiroidi .....	32
2.4. Primer Hiperparatiroidide Kardiovasküler Eğilim.....	33
2.4.1. Primer Hiperparatiroidi ve Kardiovasküler Risk Faktörleri .....	33
2.5. Visfatin .....	40
2.5.1. Visfatin'in Doku Ekspresyonu.....	40

2.5.2. Fonksiyonel Roller .....	41
2.5.3. Visfatinin Metabolik Hastalıklarla İlgisi.....	48
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>53</b>
3.1. Visfatin .....	54
3.2. Karotis İntima Media Kalınlığı.....	54
3.3. Kardiyovasküler Risk ve Framingham Risk Skoru.....	54
3.4. İstatistik.....	55
<b>4.BULGULAR .....</b>	<b>56</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>62</b>
<b>SONUÇ.....</b>	<b>69</b>
<b>KAYNAKÇA .....</b>	<b>70</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>109</b>

## ÖZET

**Amaç:** Primer hiperparatiroidi (PHPT) hastalarında kardiyovasküler riskin arttığı gösterilmiştir. Visfatin; endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz için önemli bir biyobelirteçtir. Bu çalışmada da PHPT tanılı hastalarda visfatin düzeyinin kardiyovasküler hastalık riski (KVH) ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamıza 43 PHPT hastası ile 44 kontrol grubu alınmıştır. PHPT tanısı alan hastalardan ve kontrol grubundan visfatin, hormon ve kolesterol paneli için serum örneği alınmıştır. Karotis intima media kalınlığı (KİMK), B-mod ultrasonografi cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grubu için Framingham kardiyovasküler risk skoru hesaplanmıştır.

**Bulgular:** PHPT hastalarında kontrol grubuna göre serum visfatin düzeyleri anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi ( $p=0,019$ ). KİMK, PHPT hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Framingham kardiyovasküler risk skoruna göre kontrol grubunda risk arttıkça visfatin düzeyinin anlamlı olarak arttığı tespit edildi ( $p<0,001$ ). Ancak PHPT grubunda ise; risk arttıkça visfatin düzeyinin arttığı ama anlamlı farkın olmadığı gözlemlendi. Her iki grupta da düzeltilmiş kalsiyum düzeyi arttıkça visfatin düzeyinin azaldığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,04$ ). Sadece PHPT grubuna bakıldığında kalsiyum seviyesi ile visfatin arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

**Sonuçlar:** Visfatin KVH riski için bilinen bir belirteç olması ve PHPT’de KVH riski arttığı bilinmektedir. Bu sebeple PHPT’de visfatin seviyesinde artış beklenebilir. Çalışmamızda tam tersi sonuç elde edilmiştir. Kontrol grubunda visfatin KVH için risk belirteci olarak saptanmış olmasına rağmen benzer ilişki PHPT grubunda gözlenmemiştir. Bu da bize PHPT hastalarında farklı bir mekanizma ile visfatin seviyesinde azalma olduğunu düşündürmüştür. PHPT grubunda KİMK artışı olması ve visfatin düzeyinin düşük saptanması nedeniyle PHPT’de visfatin düzeyinin KVH risk belirteci olarak kullanılamayacağını göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Primer hiperparatiroidi, Visfatin, Karotis intima media kalınlığı, Framingham kardiyovasküler risk skoru

## COULD VISFATIN LEVEL BE A CARDIOVASCULAR RISK MARKER IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM?

### ABSTRACT

**Aim:** Cardiovascular risk has been shown to be increased in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). Visfatin is an important biomarker for endothelial dysfunction and atherosclerosis. In this study, we aimed to investigate the relationship between visfatin level and cardiovascular disease (CVD) risk in patients with PHPT.

**Materials and Methods:** Fourty-three PHPT patients and 44 controls were included in our study. Serum samples for visfatin, hormone and cholesterol panel were obtained from PHPT patients and control group. Carotid intima-media thickness (CIMT) was measured using B-mode ultrasonography. Framingham risk score was calculated for the patient and control groups.

**Results:** Serum visfatin levels were significantly higher in PHPT patients compared to the control group. CIMT was found to be significantly lower ( $p=0.019$ ). PIMC was found to be lower in PHPT patients than in control group was significantly higher than the Framingham group ( $p<0.001$ ). Framingham according to the risk score, as the risk increased in the control group, visfatin level was found to be significantly increased ( $p<0.001$ ). However, in the PHPT group visfatin level increased with increasing risk, but there was no significant difference. was observed. As the corrected calcium level increased in both groups, visfatin level decreased and was found to be statistically significant ( $p=0.04$ ). Only In the PHPT group, there was no significant correlation between calcium level and visfatin. no correlation was found.

**Conclusions:** Visfatin is a known marker for CVD risk and is associated with CVD in PHPT. risk is known to increase. Therefore, an increase in visfatin level in PHPT can be expected. The opposite result was obtained in our study. In the control group Although visfatin was found to be a risk marker for CVD, a similar association It was not observed in the PHPT group. This suggests a different mechanism in PHPT patients. and decreased visfatin levels in the PHPT group. PIMC in the PHPT group increase and low visfatin level was found in PHPT because of the low level of visfatin in PHPT. level cannot be used as a CVD risk marker.

**Key words:** Primary hyperparathyroidism, Visfatin, Carotid intima media thickness, Framingham risk score





## KISALTMALAR

<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D</b>	: 1,25- dihidroksivitamin D
<b>25(OH)D</b>	: 25- hidroksivitamin D
<b>4D BT</b>	: Dört Boyutlu BT
<b>AHA</b>	: Amerika Kalp Derneği
<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>ASCVD</b>	: Subklinik Aterosklerotik KVH
<b>ATP III</b>	: Yetişkin Tedavi Paneli III
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>CADPR</b>	: Siklik ADP-Riboz
<b>cAMP</b>	: Siklik AMP
<b>CaSR</b>	: Ca Algılama Reseptörü
<b>CDC73</b>	: Cell Division Cycl 73
<b>CDNK1B</b>	: Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Peptit
<b>DXA</b>	: Dual Enerji X-Işını Absorptiometri
<b>ECM</b>	: Ekstrasellüler Matris
<b>eGFR</b>	: Estimated Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>FHH</b>	: Ailevi Hipokalsiürik Hiperkalsemi
<b>FIHP</b>	: Ailesel İzole PHPT
<b>FMD</b>	: Fibromusküler Displazi
<b>FRAX</b>	: Kırık Risk Değerlendirme Aracı
<b>HDL</b>	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>HMGB1</b>	: Yüksek Hareketlilik Grubu Kutu Proteini 1
<b>HPLC</b>	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
<b>HPT-JT</b>	: Hiperparatiroid- Çene Tümörü
<b>HRpQCT</b>	: Yüksek Çözünürlüklü Periferik Kantitatif BT
<b>hsCRP</b>	: Yüksek Duyarlılıkta CRP
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IL</b>	: İnterleukin

<b>I-PTH</b>	: İntakt PTH
<b>KİMK</b>	: Karotis İntima-Media Kalınlığı
<b>KMY</b>	: Kemik Mineral Yoğunluğu
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler Hastalık
<b>LDL</b>	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>MAR</b>	: Mono ADP-Riboz
<b>MART</b>	: MAR Transferaz
<b>MEN</b>	: Çoklu Endokrin Neoplazi
<b>MetS</b>	: Metabolik Sendrom
<b>MIBI</b>	: 99m Tc-Sestamibi Sintigrafisi
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MTC</b>	: Medüller Tiroid Kanseri
<b>NA</b>	: Nikotinik Asit
<b>NAD</b>	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
<b>NAM</b>	: Nikotinamid
<b>NAMPT</b>	: Nikotinamid Phosphoribosyltransferase
<b>NCEP-ATP III</b>	: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III
<b>NLRP3</b>	: Pirin İçeren Protein 3
<b>NMN</b>	: Nikotinamid Mononükleotid
<b>NMNAT</b>	: NMN Adenil Transferaz
<b>NR</b>	: Nikotinamid Ribozit
<b>OFS</b>	: Osteitis Fibrosa Sistika
<b>PAR</b>	: Poli ADP-Riboz
<b>PARP</b>	: PAR Polimeraz
<b>PBEF</b>	: Pre-B Hücre Koloni Arttırıcı Faktör
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PHPT</b>	: Primer Hiperparatiroidizm
<b>PKOS</b>	: Polikistik Over Sendromu
<b>PTH</b>	: Parathormon
<b>PTH 1-84</b>	: pre-pro- PTH
<b>PTH1R</b>	: Parathormon Tip 1 Reseptörü
<b>PTH-C</b>	: Parathormon Fragmanları
<b>PTHrP</b>	: Paratiroid Hormonu İlişkili Protein

<b>PURE</b>	: Prospective Urban Rural Epidemiology
<b>PWM</b>	: Pokeweed Mitojeni
<b>RAAS</b>	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
<b>RET</b>	: Rearranged During Transfection
<b>ROC</b>	: Receiver Operating Characteristics
<b>TBS</b>	: Trabeküler Kemik Skoru
<b>TNF</b>	: Tümör Nekroz Faktörü
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>VFA</b>	: vertebral fracture assessment,
<b>VKI</b>	: Vücut Kitle İndeksi

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hücre İçi Visfatinin (İNAMPT) Fonksiyonel Rolü.....	42
Tablo 2: Hücre Dışı Visfatinin (Enampt) İşlevsel Rollerini.....	46
Tablo 3: Çalışmaya Dahil Edilenlerin Demografik ve Metabolik Özellikleri .....	58
Tablo 4: Visfatin Düzeyi ile Diğer Klinik Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi .....	60



## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Ca homeostazı.....	9
Şekil 2: Visfatin düzeyinin PHPT hasta grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırılması .....	59
Şekil 3: PHPT yi Göstermede Visfatinin ROC Analizi .....	61



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), bir veya daha fazla büyümüş paratiroid bezinin paratiroid hormonu (PTH) üretim ve salgılamasında artışa bağlı olarak kalsiyum (Ca) ve fosfat metabolizmasında bozukluklara neden olan yaygın bir endokrin bozukluktur. Bu aşırı endokrin etki genellikle serumda önemli ölçüde yükselmiş PTH konsantrasyonu ile birlikte hiperkalsemi ve hipofosfatemiye yol açar. PHPT'nin prevalansı %0.1 ila %1 arasında değişmektedir ve bu onu diyabet ve tiroid bez hastalıklarından sonra en yaygın endokrin bozukluklarından biri yapmaktadır (1). Her yaşta görülmesine rağmen özellikle postmenopozal kadınlarda daha fazla görülmektedir (2). Kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha fazla görülür (3). PHPT'nin etyolojisinde en sık %80 oranında paratiroid adenomu yer alır. Paratiroid adenom dışında %10 ile %15 oranında paratiroid hiperplazisi görülürken, %5 birden fazla adenom ve <%1 ise paratiroid karsinomu gelmektedir. PHPT tanısı Ca seviyesindeki artışa karşılık PTH düzeyinin yüksek veya uygunsuz şekilde normal olması ile konur (4).

PHPT hastalarında sıklıkla asemptomatik bir klinik ile karşımıza gelir. Semptomatik hastalıkta ise en sık böbrek ve iskelet sistemi tutulumuna bağlı oluşan klinik belirti ve bulgular görülmektedir (5). Bu bulguların dışında nöromüsküler belirtiler, nöropsikiyatrik bulgular, kardiyovasküler sistem bulguları, gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı gelişen bulgular görülebilmektedir (5).

PHPT, cerrahi müdahaleden önce artan kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (1). PHPT, kan basıncından bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofinin artmış prevalansı ile ilişkilidir. Ayrıca, PHPT' de yaygın olarak valvüler ve miyokardiyal kalsifikasyonlar ile diyastolik dolun defektleri de görülür, bunlar serum Ca ve PTH düzeyleri ile önemli bir korelasyona sahiptir. PHPT' de hipertansiyon (HT), dislipidemi ve bozulmuş glukoz toleransı gösterilmiş olup, bu değişkenlerde cerrahi sonrası düzelme görülmüştür. PHPT tanılı hastalarda yapılan glukoz tolerans testi, %51' inin bozulmuş glukoz toleransına, %34' ünün diyabetes mellitus'a ve %17' sinin bozulmuş açlık glukoz değerlerine sahip olduğunu ortaya koymuştur (6). Başarılı paratiroidektomi sonrasında açlık ve 2 saatlik plazma glukozunda anlamlı düşüş gözlenmiştir (6).

Artan kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini gösteren literatürün çoğunluğu, daha şiddetli PHPT'li hastalarda bulunmaktadır (6). Ateroskleroz, lipid depolama hastalığı olarak kabul edilen yaygın bir hastalıktır ve aslında devam eden bir inflamatuvar yanıtı içerir. Dolaşımdaki akut faz proteinleri, sitokinler ve hücre adezyon molekülleri seviyelerinin yükselmesi, sistemik olarak inflamatuvar süreçlerin meydana geldiğini gösterir. Hafif PHPT'li hastaların, şiddetli hastalığı olan hastalar gibi KVH riski taşıyıp taşımadığı henüz net değildir (6).

Hiperkalsemik PHPT' nin ise obezite, HT, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi, diyabetes mellitus gibi risk faktörlerine ek olarak kardiyovasküler sistemde vasküler / kapak kalsifikasyonları, aritmi, endotel disfonksiyonu, ventriküler hipertrofi bulgularına sebep olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle PHPT tanılı hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbidite oranının artması olasıdır (7).

Karotis intima media kalınlığı (KİMK), günümüzde subklinik aterosklerozun önemli bir belirteci olarak kabul edilmekle birlikte, KVH gelişimini öngörmeye prediktif bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (8).

Framingham risk skoru, yaş, cinsiyet, kolesterol düzeyleri, sistolik kan basıncı, sigara içme durumu, diyabet varlığı ve HT tedavisi durumu gibi bilgileri kullanarak 10 yıllık koroner kalp hastalığına yakalanma ihtimalini tahmin etmek için geliştirilen ve sıklıkla kullanılan bir koroner kalp hastalığı risk algoritmasıdır (9).

C- reaktif protein (CRP); proinflamatuvar sitokinlerin uyarılmasından sonra üretilen bir akut faz proteindir. CRP, inflamatuvar reaksiyonun bir belirteci ve aterosklerozun önemli bir aracıdır çünkü aterosklerotik plak gelişimine, instabiliteye ve ardından pıhtı oluşumuna etkin bir şekilde katkıda bulunur. Bu nedenle bir KVH risk faktörü olarak da kabul edilir. 2010'dan bu yana, yüksek duyarlılıkta CRP (hsCRP) plazma konsantrasyonu, KVH riski taşıyan hastalarda hastalık prognozu için bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Ateroskleroz sürecinde, endotel disfonksiyonun da aktif rol aldığı ve KVH gelişimi ile CRP seviyesinde yükseklik olduğu ortaya konulmuştur (10).

Yağ dokusunun rolü, basitçe trigliserit formundaki enerjinin ana depo alanı olmaktan, esasen bir endokrin bez ve temelde endokrin sistemin bir parçası olmaya doğru değişmiştir. Bu dönüşüm, yağ dokularının "adipokinler" veya "adipositokin" olarak bilinen hormon benzeri maddeleri salgılamasından kaynaklanmaktadır (11). Adipokinler, B, C3 ve D kompleman faktörleri, haptoglobin, hepatosit büyüme faktörü, adiponektin, prostaglandin E2, interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, lösemi inhibe edici faktör, makrofaj migrasyon inhibe edici faktör, tümör nekroz faktörü (TNF) gibi inflamatuvar mediatörleri içerir (12). Bu adipokinlerin konsantrasyonu, obezite (13,14) ve tip 2 diyabet gibi bazı metabolik bozukluklarda, sepsis (15), HT ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler bozukluklarda (16-19) ve birçok diğer kardiyovaskülo-metabolik bozukluklarda değişebilir veya düzensizleşebilir (20).

Kemik iliği cDNA kütüphanesinden yeni bir sitokin benzeri aktiviteye sahip bir protein 1994 yılında keşfedildi (21). Bu proteine pre-B hücre koloni artırıcı faktör (PBEF) adı verildi (21). Sonrasında, PBEF ile benzer bir diziye sahip nadV olarak bilinen bir genin, Haemophilus influenza ve Actinobacillus gibi gram negatif bakterilerin nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) bağımsız büyümesine izin verdiği keşfedildi (22). Bu, PBEF'nin NAD biyosentezinde olası bir temel rolünü aydınlattı. Başka bir çalışmada ise PBEF'nin nikotinamid mononükleotid (NMN) sentezini, nicotinamide (NAM) ve 5-fosforibozil-1-pirofosfat'tan katalize edebilen enzimatik özelliklere sahip bir protein olduğu belirlendi (23).

Sonuç olarak, PBEF adı nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) olarak değiştirildi. NAMPT, bir dimerik tip 2 fosforiboziltransferazdır ve NAD biyosentezindeki rolü vurgulanmıştır (24). Fukuhara ve ark. 2005 yılında NAMPT veya PBEF'yi yalnızca visseral yağ tarafından salgılanan bir protein olarak rapor etti, bu nedenle visseral yağa özgü adipokin anlamına gelen visfatin olarak adlandırıldı (25). Bugünlerde visfatin, PBEF ve NAMPT terimleri değişimli olarak kullanılmaktadır. Klonlama teknikleri visfatinin geniş bir şekilde kemik iliği, karaciğer, kaslar, kalp, plasenta, akciğer ve böbrek dokularında ifade edildiğini ve salgılandığını ortaya çıkardı (21). Karaciğer ve kaslar en yüksek miktarlarda ifade edilen dokular olup, özellikle karaciğer tüm dokular arasında en yüksekini ifade etmiştir (21). Visfatin/NAMPT'nin yağ dokularında, karaciğerde, kaslarda ve bağışıklık hücrelerinde yaygın bir ifadeye sahip olduğu bulundu (25-27). Ayrıca, diğer çalışmalar visfatinin miyokard hücrelerinde, özellikle kardiyomiyositlerde ve kardiyak fibroblastlarda, mRNA ve protein düzeylerinde benzer bir şekilde ifade edildiğini rapor etti (28). Bunun yanı sıra, visfatinin beyin



nöronal hücrelerinde bulunduğu ve beyin hasarı (iskemi) sırasında ifadesinde belirgin bir artış olduğu bildirilmiştir (29,30). Bu nedenle, visfatin üretiminin artık sadece visseral yağ ile sınırlı düşünülmediği, salgılanmanın birçok diğer dokuda fizyolojik süreçlerinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Visfatinin hem sitokin benzeri dışsal aktiviteye (PBEF) hem de enzimatik içsel aktiviteye (NAMPT) sahip olması, araştırmacıları kardiyovaskülo-metabolik bozuklukların fizyolojisi ve patofizyolojisi üzerinde olası bir belirleyici rolü araştırmaya yönlendirmiştir (31). Ayrıca, domuzlarda ve diğer yedi temsilci organizmada visfatin geninin karşılaştırılması, visfatin geninin farklı organizmalar arasında yüksek derecede korunduğunu ortaya koymuştur (27).

Literatüre bakıldığında, visfatin ile metabolik bozukluklar arasında olası ilişkileri öne sürdü. Aslında, visfatin'i diabetes mellitus, insülin direnci ve obezite de dahil olmak üzere çeşitli metabolik bozukluklar için umut vadeden bir biyobelirteç olarak gören bir meta-analiz bulunmaktadır (32). Ancak PHPT tanılı hastalarda visfatin düzeyi ile yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanılmadı.

Bizim bu çalışmada amacımız; PHPT tanılı hastalardaki visfatin düzeyleri ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında ilişki olup olmadığını göstermektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Paratiroid Bezlerin Anatomi ve Embriyolojisi

Normalde, yetişkin insanlarda 2 çift paratiroid bezi bulunur. Her bez yaklaşık olarak 6 x 4 x 2 mm ölçülerindedir ve ağırlığı yaklaşık olarak 30-50 mg'dir (toplam ağırlık, yaklaşık olarak 130-140 mg). Her ne kadar popülasyonun yaklaşık olarak %2-5'inde aşırı paratiroid bez bulunsa da 4 bezin bir arada bulunması nadir bir durumdur. Embriyolojik olarak, paratiroid bezleri üçüncü ve dördüncü faringeal çıkıntıların endoderminden köken alır. Ancak, göç ettikleri fetal yaşam sırasında son konumlarına doğru ters çevrilmiş bir pozisyonda bulunurlar. İlk başta üçüncü faringeal çıkıntıda bulunan bezler, başlangıçta timusun inişini takip eder ve son konumlarını tiroidin alt loblarının posterolateral yüzeyine ulaşırlar. Bu bezler, bazen timusla olan bağlantılarını bırakabilirler. Dördüncü faringeal çıkıntıda bulunan bezler, tiroid bezinin embriyonik yapısı ile yakından ilişkilidir; fetal tiroidle olan yakın ilişkilerini, her iki yapının da boyunlarındaki son konumlarına inişine kadar sürdürürler. Bu paratiroid bezleri, tiroid loblarının üst kutuplarının posterolateral yüzeyinde konumlanır (33).

Paratiroid bezlerinin fetal gelişimi sırasında orijinal yerlerinden son jukstatiroid konumlarına göç etmeleri, paratiroid bezlerine cerrahi yaklaşımın karmaşık ve değişken olabileceğini açıklar. Çoğu durumda, normal üst bezler genellikle tiroid lobunun orta ve üst üçte birinin ve rekürren laringeal sinirlerin, inferior tiroid arterin kranialinde bulunan bir konumda yer alır. Ancak, normal inferior paratiroid bezlerinin konumu daha değişkendir, muhtemelen daha karmaşık göç sürecinin bir sonucu olarak, onları diğer paratiroid bezleri çiftine göre kranialden kaudale getirir. Yaklaşık olarak vakaların %50'sinde, alt paratiroid bezleri genellikle tiroid lobunun alt kutbunun posterior veya lateralinde, genellikle 20 cm yarıçapı içinde bulunur. Azalan sıklıkta, bunlar thyrothymic ligament içinde, mediastende timus içinde ve intratiroidal olarak bulunabilir. Paratiroid bezleri adenomatoz veya hiperplastik hale geldiğinde ve büyüdüğünde, konumları bir miktar değişebilir (33).

Paratiroid adenomlarının %80-85'i normal konumlarına yakın bir şekilde tiroid bezine komşu olarak bulunsa da %15-20'si ektopik bir konumda olabilir. Ektopik anomaliye sahip bezler, anterior üst mediastende, timus içinde veya dışında, yemek borusu boyunca posterior üst mediastende veya nadiren orta-alt mediastende bulunabilir. Ara sıra, bunlar karotid kılıfın

içinde veya lateralinde bulunabilir. Nadiren, inmemiş bir alt paratiroid bezinin boyunun üst kısmında, karotid bifurkasyonun önünde bulunur. Son olarak, tüm paratiroid adenomalarının %2–3' ü intratiroidaldır, genellikle tiroid bezinin alt kutbunun içindedir. "Major ektopi" terimi, paratiroid adenomalarının mediastende veya boyunun yüksek kısmında, servikal nörovasküler demetin içinde veya yanında, veya tiroid bezine doğru bulunduğu durumları ifade eder. Bezlerin sayısındaki değişkenlik, bir hastanın boyun bölgesinde 4 normal bez ve mediastende bulunan anormal bir beze sahip olduğu durumlara yol açabilir (33).

Paratiroid bezlerin asıl kanlanması arteria thyroidea inferior tarafından sağlanırken; süperiordaki bezler %15 arteria thyroidea süperiordan veya %5 bu iki arterin anastomozundan da kanlanır. Venöz drenajları süperior, orta ve inferior tiroid venlerine olur (34).

## **2.2 Parathormon ve Kalsiyum Homeostazisi**

Sağlıklı bir yetişkinde yaklaşık olarak 1-1,3 kg Ca bulunur ve bu Ca'nın %99'u kemikte bulunur (35). Kalan %1'lik Ca, yumuşak dokularda ve hücre dışı sıvılarda bulunabilir. İskelet, hem ekstrasellüler hem de intrasellüler sıvılar için Ca sağlayan önemli bir rezervdir. Plazmada, Ca'nın yaklaşık %50'si serbest veya iyonize, %40'ı plazma proteinlerine bağlı ve %10'u bikarbonat, fosfat, laktat ve sitrat gibi anyonlarla kompleks olmuştur. Albümin baskın bir Ca bağlayıcı proteindir. Yaklaşık 1 g/dL albümin yaklaşık 0,8 mg/dL Ca bağlar. Albüminin Ca bağlama işlemi pH'ya bağımlıdır. Daha düşük pH'da, albüminin Ca için daha az bağlama yeri vardır, bu da artan serbest Ca konsantrasyonuna yol açar. Daha yüksek pH'da olduğunda serbest Ca konsantrasyonu daha düşüktür. Sağlıklı vücut depolarını sürdürebilmek için yeterli Ca alımı ve emilimi esastır (36). Erkeklerde ve gebe olmayan kadınlarda geniş bir yaş aralığında ortalama Ca absorpsiyonu, Ca alımının yaklaşık %25'i olarak gösterilmiştir (4). Ortalama idrar kaybı absorpsiyonun %22'sini ve fekal kayıp absorpsiyonun %75'ini oluşturur. Ter, cilt, saç vb. kayıplar ise önemsizdir (37).

Ca, hücrel sinyalleşme, sinirsel iletim ve kas kasılması gibi temel fonksiyonları yerine getirir. Serum Ca konsantrasyonu sağlıklı bireylerde total Ca'nın 8.5 ila 10.5 mg/dL (2.2–2.6 mmol/L) arasında ve serbest (iyonize) Ca'un 4.6–5.3 mg/dL (1.15–1.33 mmol/L) arasında dar bir aralıkta sıkı bir şekilde kontrol edilir. Serbest Ca biyolojik aktif formudur, plazmadaki konsantrasyonu böbrekte Ca'nın reabsorpsiyonu, kemikten değişim ve bağırsakta

absorbsiyonun birlikte çalışan etkisi ile sıkı bir şekilde düzenlenir. Tüm bu fonksiyonlar PTH ve 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D)' nin kontrolü altındadır (38).

Serum serbest Ca'nın dakika başına düzenlenmesi yalnızca PTH aracılığıyla gerçekleşir, bu kationun konsantrasyonunu dar bir aralık içinde tutar. PTH, etkilerini hem kemikte hem de böbrekte tip 1 PTH reseptörleri (PTH1R) ile etkileşime girerek gerçekleştirir. PTH, PTH1R'e bağlandığında adenil siklazı uyarır, siklik AMP (cAMP) konsantrasyonlarını yükseltir ve sinyal iletim yolunun fosfolipaz C'sini aktive eder. Böbrek tübüler hücrelerinde PTH1R, renal tübüler sıvıdan Ca reabsorpsiyonunu uyarırken idrardaki fosfatın atılımını artırır. PTH'nın diğer önemli bir fonksiyonu, böbrek proximal tübüllerinde 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) 1 $\alpha$ -hidroksilazın aktivasyonudur. Bu enzim, 25(OH)D'yi en aktif metaboliti olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D'ye dönüştürür, ardından bağırsaklardan hem Ca hem de fosfatın emilimini kolaylaştırır (39,40).

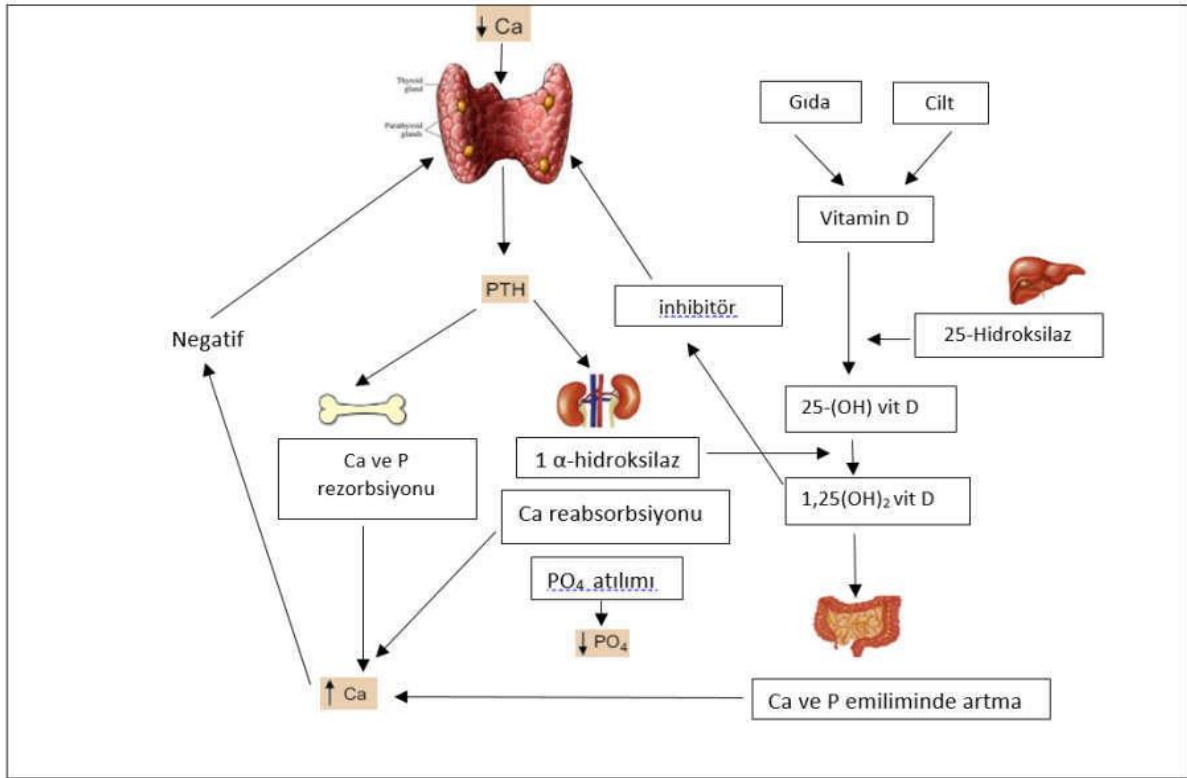
PTH'nın kemik üzerindeki etkileri, PTH konsantrasyonu ve maruz kalma süresine bağlıdır (40,41). Yüksek PTH konsantrasyonuna kronik maruziyet, kemik rezorpsiyonunun artmasına ve dolayısıyla plazma Ca ve fosfat konsantrasyonlarının artmasına neden olur (42). Şekil 1'de gösterildiği gibi, serbest Ca azaldığında paratiroid bezinden PTH salgınır, bu da böbrekte Ca reabsorpsiyonunu, fosfat atılımını ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D üretimini uyarır. Aynı zamanda kemikten Ca ve fosfatın rezorpsiyonuna yol açar. Böbrekler tarafından artan 1,25(OH)<sub>2</sub>D üretimi, bağırsaklarda Ca emilimini artırır. Bu nedenle hem PTH'nin hem de 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin genel etkisi, plazma Ca konsantrasyonunu artırırken fosfat konsantrasyonlarını azaltmaktır (43).

Biyolojik olarak aktif PTH, paratiroid hücreler içinde pre-pro-PTH (PTH 1-84) adı verilen 115 amino asitli bir polipeptitten türetilir. PTH' nın biyosentetik sürecinin bir saatten az sürdüğü tahmin edilmektedir. Ca, sadece PTH' nın salınımını değil, aynı zamanda sentezini ve parçalanmasını da düzenler (44). Ca algılama reseptörü (CaSR) yüksek plazma Ca'sı tarafından aktive edildiğinde, daha fazla PTH molekülü parçalanır ve çoğunlukla biyolojik olarak etkisiz karboksi-terminal PTH fragmanlarının (PTH-C) salgılanmasına neden olur (39,44,45). CaSR, düşük plazma Ca'u tarafından inaktive edildiğinde biyolojik olarak etkili PTH 1-84'ün salgılanmasına yol açar (46,47). PTH, hipokalsemik bir durumun uyarılmasından saniyeler içinde ekzositoz yoluyla salgılanabilir. Salındıktan sonra, PTH, başta karaciğer ve böbrek

tarafından alınarak, ardından böbrek tarafından temizlenen amino ve karboksi-terminal fragmanlara ayrılır. PTH 1–84'ün plazma yarı ömrü 2–4 dakikadır. Normal bireylerde, hipokalsemik, normokalsemik ve hiperkalsemik koşullar altında dolaşan toplam PTH moleküllerinin sırasıyla yaklaşık %33'ü, %20'si ve %4'ü PTH 1–84'tir (48).

PHPT'nin temel patofizyolojik özellikleri, paratiroid dokusunun klonal olarak düzensiz aşırı büyümesi, aşırı PTH salgısı ve hücre yüzeyindeki CaSR azalmasıdır (49,50). Bu durumlar, PTH'nin normal koşullarda normal sınırlar içinde çok az değişkenlikle sürekli bir hücre dışı iyonize Ca seviyesi sağladığı şartları bozar (51). Paratiroid bezleri, ekstrasellüler Ca konsantrasyonunu CaSR aracılığıyla algılar. Diğer iki değerli katyonları tanısa da, Ca en duyarlı olanıdır (52). CaSR'nin aktivasyonu, PTH salgısını ve paratiroid hücre çoğalmasını inhibe eder (53–56) PTH salgısı aynı zamanda 1,25(OH)<sub>2</sub>D tarafından, onun reseptörü aracılığıyla düzenlenir (57). CaSR ayrıca paratiroid hücresinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D' nin aktivasyonunda rol oynayabilir (58). Böbrek CaSR, Henle kulpunun kortikal kalın çıkan kolundan Ca'nın atılmasını teşvik eder (58).

PTH, hipokalsemiye karşı koruma sağlayarak renal Ca reabsorbsiyonunu uyarır, renal fosfat geri emilimini baskılar, kemik rezorpsiyonunu artırır ve proksimal renal tübülde 1,25(OH)<sub>2</sub>D üretimini artırarak barsak Ca absorpsiyonunu uyarır (51,57,59,60). Barsak mikrobiyotası, PTH'nin kemik metabolizmasını uyarabilme yeteneğini etkileyebilir (61). Bu fizyolojik süreçlerin herhangi birindeki bir anormallik PHPT'nin patofizyolojisine katkıda bulunur. Özellikle, PTH salgısının Ca kaynaklı inhibisyonu için ayar noktası normalden daha yüksektir, kemik rezorpsiyon hızı hızlanır, Ca'nın renal tübüler geri emilimi kolaylaşır ve intestinal Ca emilimi artar (52,60) Azalmış renal fosfat reabsorbsiyonu hipofosfatemiye yol açabilir (59). Ca homeostazı Şekil 1'de özetlenmiştir (62).



Şekil 1: Ca homeostazi

## 2.3. Primer Hiperparatiroidizm

### 2.3.1. Tanım

PHPT, bir veya daha fazla büyümüş paratiroid bezinin PTH üretim ve salgılamasında artışa bağlı olarak Ca ve fosfat metabolizmasında bozukluklara neden olan yaygın bir endokrin bozukluktur (1).

### 2.3.2. Tarihçe

Öncelikle 1880 yılında Ivor Sandstrom tarafından anatomik olarak insanda paratiroid bezleri tanımlanmış ve bu bezler 'glandulae parathyroidea' olarak adlandırılmıştır. St. Louis'deki Barnes Hastanesi'ndeki doktorlar tarafından 1929 yılında hiperkalsemisi olan, böbrek taşı ve kemik bulgularıyla birlikte hiperparatiroidizm tanımlanmıştır. Albright ve arkadaşları tarafından PHPT'nin tek bir bezden olabildiği gibi çoklu adenomlardan, karsinomdan veya bezin hiperplazisinden kaynaklandığı düşünülmüştür. İskelet

anormallikleriyle paratiroid bez patolojilerinin arasında ilişki olduğu Jacob Erdheim tarafından bulunmuştur. Felix Mandl tarafından ise 1925 yılında ilk başarılı paratiroidektomi kemik tutulumu olan bir hastada yapılmıştır (63).

### **2.3.3. Epidemiyoloji**

En sık 3. endokrinolojik hastalık olan PHPT, poliklinik hastalarında hiperkalseminin en sık nedenidir (63). Prevelansı %0,1 ile %1 arasında değişmektedir (1). Her yaşta görülmesine rağmen özellikle postmenopozal kadınlarda daha fazla görülmektedir (2). Kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha fazla görülür (3). İnsidansı yaklaşık olarak 28/100.000'dir (64-66).

### **2.3.4. Etyopatogenez ve Risk Faktörleri**

PHPT nin etyolojisinde en sık %80 oranında paratiroid adenomu yer alır. Paratiroid adenom dışında %10 ile %15 oranında paratiroid hiperplazisi görülürken, %5 birden fazla adenom ve <%1 ise paratiroid karsinomu gelmektedir (4).

Kronik lityum kullanımı, çocukluk çağında radyasyona maruziyet, loop diüretifi kullanımı gibi PHPT gelişimiyle ilişkilendirilmiş risk faktörleri olsa bile, etyopatogenez net bir şekilde aydınlatılamamıştır (67,68). Günümüzde yapılmış pek çok araştırmada çölyak hastalığında PHPT gelişimiyle ilgili bağlantı olduğu da ileri sürülmüştür (69).

Tek paratiroid bez kaynaklı patolojiler genellikle monoklonal, multipl bez kaynaklı patolojiler ise poliklonal olarak ifade edilmiştir (70). Paratiroid adenom ve karsinomları büyük ölçüde monoklonal kaynaklı olsa da nadiren poliklonal değişikliklerle de karşımıza çıkmaktadır (71,72). Paratiroid tümörler, yılda 100.000 kişide 27-30 arasında bir insidansa sahiptir ve hiperkalsemi ile ilişkilidir; örneğin, PHPT bu türden bir durumdur ve yetişkin nüfusun yaklaşık %0.3'ünü ve postmenopozal kadınların %1'ini etkiler. (73-76). Paratiroid tümörleri genellikle non-ailesel izole endokrinopati olarak meydana gelir, ayrıca non-sendromik PHPT olarak da adlandırılır veya bazen ailesel izole PHPT (FIHP) olarak bilinen ailesel bir izole endokrinopati olarak ortaya çıkabilir (77). Ancak, PHPT hastalarında bu non-ailesel ve ailesel formlar arasındaki ayırım zor olabilir, çünkü bazı non-ailesel vakalarda aile öyküsü bulunmayabilir. Hastalığa yakalanan ebeveyn muayene edilmemiş olabilir veya PHPT belirtileri gelişmeden

önce ölmüş olabilir. Ayrıca, hastanın germline mutasyonu nedeniyle aile öyküsü olmamasına rağmen hastanın çocuklarında kalıtsal PHPT riski artabilir. Paratiroid tümörleri, çoklu endokrin neoplazi (MEN) gibi karmaşık endokrin sendromlarının bir parçası olarak ortaya çıkabilir. Örneğin, MEN1, MEN2, MEN3 (aynı zamanda MEN2b olarak bilinir) ve MEN4 gibi. Ayrıca otozomal dominant olarak kalıtılan hiperparatiroid-çene tümörü (HPT-JT) sendromu da bu tür tümörlerle ilişkilidir (77–80). Hastaların %10'dan fazlası kalıtsal bir PHPT formuna sahip olacaktır ve bugüne kadar PHPT'nin sendromik ve nonsendromik formlarını inceleyen çalışmalar 11 genin birinde genetik anormallikleri tanımlamıştır (77, 78, 81, 82). Ayrıca, non-ailesel paratiroid tümörlerinin somatik gen anormallikleri nedeniyle en az altı farklı genle ortaya çıkabileceği görülmüştür (82, 83).

MEN1 hastalarının %95'inde PHPT'ye yol açan paratiroid tümörleri meydana gelir ve ilişkili hiperkalsemi hastaların yaklaşık %90'ında MEN1'in ilk belirtisi olabilir. MEN1'i meydana getiren gen 11q13 kromozomunda bulunur ve 10 ekzonu içeren, menin adlı 610 amino asitlik bir proteini kodlar (77, 84). MEN2 hastaları, medüller tiroid karsinomu (MTC), feokromositomalar ve paratiroid tümörlerinin bir kombinasyonu ile karşımıza çıkar (77, 79). MEN2'nin üç klinik varyantı vardır ve bunlar MEN2a, MEN2b (ayrıca MEN3 olarak da bilinir) ve yalnızca MTC olarak adlandırılır (79). MEN2a, en yaygın olan varyanttır. Bu durumda, MTC'nin gelişimi hastaların %20'inde paratiroid tümörleri ile ilişkilidir ve hastaların %50'inde bilateral olabilen feokromositomalar bulunabilir (79).

Sendromik ve kalıtsal PHPT genellikle çoklu paratiroid tümörleri ile ilişkilidir, bu sporadik PHPT'nin aksine, tek paratiroid adenomlarının daha yaygın olduğu durumdur. Ayrıca, HPT-JT sendromu olan hastaların ~15%'inde paratiroid karsinomları ortaya çıkabilir. MEN1, tümör baskılayıcı bir protein olan MEN1 genindeki anormalliklerden kaynaklanır; MEN2 ve MEN3, bir tirozin kinaz reseptörü kodlayan rearranged during transfection (RET) proto-onkogenindeki mutasyonlardan kaynaklanır; MEN4, bir siklin bağımlı kinaz inhibitörü (CDNK1B) mutasyonlarından kaynaklanır; ve HPT-JT, parafibromini kodlayan cell division cycle 73 (CDC73) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (85).

Nonsendromik PHPT, herediter olabilir ve FIHP olarak adlandırılabilir ve MEN1, CDC73 veya CaSR mutasyonlarına da bağlı olabilir. Ayrıca, 45 yaşın altında nonsendromik, sporadik PHPT ile başvuran hastaların yaklaşık %10'u MEN1, CDC73 veya CaSR



mutasyonlarına sahip olabilir ve genel olarak PHPT'li hastaların %10'undan fazlasında 11 genin birinde mutasyon bulunabilir. Genetik testler, doğru tanı konusunda yardımcı olduğu ve paratiroid tümörleri ile ilişkili bu karmaşık bozuklukların yönetimini planlamada yardımcı olduğu için klinik olarak değerlidir (85).

Paratiroid adenomlarının gelişim patogenezi net bir biçimde bilinmemektedir. Ön planda etken olarak paratiroid hücrelerinin Ca'nın inhibitör etkisine olan duyarlılıklarındaki azalma akla gelmektedir (86, 87). Çünkü; PTH'nın salınımının ana düzenleyicisi Ca'dır. Paratiroid hücre yüzeyinde yer alan CaSR ile serum Ca seviyesi arasındaki ilişki sonucunda PTH salınımı düzenlenir (86). Paratiroid adenomu gelişimi için en iyi tanımlanmış iki faktör vardır. Bunlar MEN1 mutasyonu ile siklin D1 over ekspresyonudur (71). Hücre siklusunda önemli bir role sahip olan siklin D1'in artmış ekspresyonu sporadik vakaların %20 ila 40'ından sorumludur. Vakaların %12-35'inde ise MEN1 mutasyonu tanımlanmıştır (88-90).

### **2.3.5. Klinik Sınıflama**

#### **Klasik Primer Hiperparatiroidi**

Klasik PHPT, 1970'lerde serum Ca seviyelerinin rutin ölçümünden önce neredeyse tamamen gözlemlenen bir hastalık tablosuydu. Klasik PHPT, iskelet, böbrek, sindirim sistemi, nörolojik ve psikiyatrik belirtilerle karakterize edilen, semptomatik, çok sistemli bir bozukluğu ifade eder, ayrıca artmış mortaliteye sahiptir (91).

Serum Ca'un rutin olarak belirlenmesinden önce, PHPT çoğu hastada iskeletle ilgili bulgulara dayanarak teşhis ediliyordu. Klinik açıdan kemik tutulumu, kırıklara kadar olan ağrı ve diğer şikayetlerle karakterize edilmiştir. Osteitis fibrosa sistika (OFS), von Recklinghausen kemik hastalığı olarak da bilinen ve Brown tümör olarak adlandırılan, kronik böbrek hastalığı ve hiperparatiroidizmle ilişkilendirilen iki farklı türde kemik lezyonudur (92). OFS, aşırı osteoklast üretimi ile karakterizedir ve bu, kemik rezorpsiyonu ve kist oluşumuna yol açar (92,93). OFS, ilk kez 1864'te Engel ve 1891'de von Recklinghausen tarafından tanımlandı, ancak ilk kaydedilen vaka, 1718-1783 yılları arasında yaşayan Hunter'ın koleksiyonunda bulunmaktadır (94,95). Brown tümör, OFS'nin daha agresif bir tümör oluşturan lezyonudur ve lezyon içinde kahverengi pigmentin varlığı ile karakterizedir (96,97). Bu terim, tümör benzeri

bir lezyon için ilk kez Henry Jaffe tarafından kullanılmıştır (98). Brown tümör genellikle tek bir lezyon olarak ortaya çıkabilir, ancak bir hastada birden fazla lezyon görülmesi nadir değildir. Bu durumların patofizyolojisi iyi anlaşılmamıştır (99).

PHPT' nin 20. yüzyılın başlarından ortalarına kadar olan tanımları, belirgin hiperkalsemi (11.5-16.8 mg/dl) içerir ve klinik olarak kemik ağrısı ve kırıklar (özellikle omurilik) ile karakterize edilen OFS 'nin sık raporlarını ve radyografik olarak demineralizasyon, fibrozis, brown tümörler ve kemik kistlerini içerir (91). Nefrolitiazis, nefrokalsinozis, poliüri ve polidipsi ile birlikte renal bozukluklar da yaygın olarak görülen başka bir belirti ve semptom grubudur. Klasik PHPT' nin diğer özellikleri arasında iştahsızlık, kabızlık, mide ülseri, pankreatit, kas zayıflığı ile ilişkili tip 2 kas lifi atrofisi, zihinsel bozukluklar ve yorgunluk bulunur (91).

Bugün, klasik PHPT Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Batı Avrupa ve Türkiye'de nadir görülür. ABD'de hastaların %2'sinden azında OFS bulunur ve açık nefrolitiazis insidansı son 70 yılda %60'tan %20'nin altına düşmüştür. Ancak klasik PHPT, Orta Doğu, Asya ve Güney Afrika'nın çoğunda hala baskın bir sunum şeklidir. Latin Amerika'da 2015 yılına ait bir rapor, hastaların %50'den fazlasının OFS veya nefrolitiazis ile başvurduğunu gösterdi; diğer raporlar ise nefrolitiazisin yüksek oranlarını (%40'tan fazla) doğruladı (100,101). Bu daha şiddetli hastalık formunun, ciddi D vitamini eksikliğinin endemik olduğu bölgelerde daha yaygın olduğuna inanılmaktadır, ancak bu bölgelerde rutin Ca taramasının yapılmamasının da rol oynayabileceği unutulmamalıdır (91).

PHPT' li hastaların yaklaşık %20' sinde nefrolitiazis veya nefrokalsinozis gözlemlenebilir. Nefrolitiazisin %5'i PHPT' ye sekonderdir, çoğunluğu ise hiperkalsiüriye bağlı Ca oksalattan kaynaklanmaktadır. Ancak, en sık bulgu hiperkalsiüridir (%35-%40 oranında), bu da Ca'un artmış filtrasyon yükünden kaynaklanır ve geri emilim kapasitesini aşar. Bazı hastalarda sadece azalmış kreatinin klirensi ve böbrek bozukluğu olabilir (102).

## Asemptomatik Primer Hiperparatiroidi

Biyokimyasal taramanın yaygın olarak yapıldığı yerlerde, PHPT hastalarının çoğu, ilişkisiz bir problem araştırması sırasında beklenmedik bir şekilde hiperkalsemi bulunduğunda veya sadece rutin testler sırasında rastlantısal olarak fark edilebilir. Eğer PTH seviyesi yüksek bulunursa veya normal aralıkta ise, muhtemel teşhis, asemptomatik PHPT' dir. Bu terimin, hastaların değerlendirildikten sonra ortaya çıkabilecek hedef organların etkilenmesinden ayırt edilmesi önemlidir. Örneğin, dual enerji X- ışını absorptiometri (DXA) ile düşük kemik yoğunluğunun veya ultrason ile böbrek taşının keşfi, bu hastaları semptomatik olarak yeniden tanımlamaz, ancak terimleri değiştirilerek hedef organ katılımına sahip olduklarını gösterir. Bu nedenle, bu PHPT formunu iki şekilde düşünmek yararlı olabilir: standart bir değerlendirmeden sonra hedef organ katılımı için kanıt olanlar ve olmayanlar. İkisi de asemptomatiktir çünkü klinik olarak belirgin hedef organ katılımı nedeniyle dikkat çekmemişlerdir. Bu terimlerin rafine edilmesi, gerçekten semptomları olan bireyler için ayrılmış olan semptomatik PHPT terimini korur (103).

PHPT' li çoğu hasta, rutin laboratuvar çalışması sırasında hiperkalsemi ortaya çıktığında tesadüfen keşfedilir. Serum Ca düzeyi, genellikle laboratuvar üst referans sınırına göre 1 mg/dl'den daha fazla yükselmemiştir (104). PTH düzeyleri genellikle normalin iki katını geçmemiştir. Fosfat düzeyi ise genellikle normal aralığın alt yarısında ve daha seyrek olarak PTH' nin fosfatürik etkilerinden dolayı açıkça düşüktür (104). Alkalen fosfataz (ALP) seviyeleri yükselebilir, bu artmış kemik rezorpsiyonunun ve kompanzatuvar formasyonun bir yansıması olabilir, ancak çoğunlukla normal aralıkta kalır (104).

Vitamin D' nin depo formu olan 25OHD genellikle yetersiz (20-29 ng/ml) veya eksik (<20 ng/ml) aralığında bulunurken, 1,25(OH)<sub>2</sub>D genellikle normalin üst sınırına yakın veya bazen yüksektir. Vitamin D eksikliğinin, PHPT hastalarında genel popülasyona kıyasla daha yaygın olduğu bildirilmiştir. PHPT' deki vitamin D eksikliğinin potansiyel patofizyolojik mekanizmaları şunları içerir: PTH, renal 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzimini indükleyerek 25OHD'nin 1,25(OH)<sub>2</sub>D' ye dönüşümünü artırır, 25OHD'nin yarı ömrü artırılmış hepatik inaktivasyon nedeniyle kısaltılabilir ve kronik vitamin D eksikliği, paratiroid hiperplazi ve otonom adenomatöz değişikliğe neden olabilir (105).

## **Normokalsemik Primer Hiperparatiroidi**

Son zamanlarda tanımlanmış olan bu formda serum Ca seviyesi normal olmakla beraber, PTH düzeyi hiperkalsemik formdaki kadar yüksek ya da biraz altındadır (106). Prevelansı %0,4-3,1 arasında bildirilmektedir. Sekonder hiperparatiroididen ayırımı renal fonksiyonların ve vitamin D düzeyinin normal olması ile yapılmaktadır (107). Normokalsemik PHPT demek için; eGFR (estimated glomerüler filtrasyon hızı)  $>60$  ml/dk/1,73m<sup>2</sup> ve vitamin D düzeyi  $>30$  ng/ml olmalıdır (108). Normokalsemik formda iskelet ve renal bulguları diğer formlara kıyasla daha az beklenirken; kırıklar, nefrolitiazis ve osteoporoz sıklığı küçümsenemeyecek ölçüde artmıştır. Daha yüksek Ca seviyelerine sahip olan hastalar, normal sınırlar içinde olsalar bile, özellikle hiperkalsemi geliştirmeye daha yatkın bulunmuşlardır. Daha önce bildirilen çalışmalarda, normokalsemik PHPT hastalarının %14'ünde böbrek taşı öyküsü bulunduğu ve %57'inde osteoporoz olduğu ortaya konulmuştur (108). Bazı yazarlar normokalsemik PHPT'yi hastalığın erken bir aşaması olarak düşünse de, bu hastalarda kemik metabolizmasının etkilendiği gösterilmiştir. Bu durum; hastaların sıklıkla nefrolitiazis ya da kırık öyküsü sonrası veya düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) araştırılması esnasında tesbit edilmesinden kaynaklanmaktadır (108).

### **2.3.6. Semptom ve Bulgular**

PHPT hastaları özellikle asemptomatik bir klinik ile karşımıza gelmektedir. Semptomatik hastalıkta en sık böbrek ve iskelet sisteminin etkilenmesi sonucu ortaya çıkan bulgular görülmektedir (5). Bu tutulumların haricinde nöromüsküler bulgular, nöropsikiyatrik bulgular, kardiyovasküler sistem bulguları ve gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı bulguları görülebilmektedir (5). Ca düzeyi ve hastalığa maruziyet süresine göre semptomlar değişmektedir (5).

### **İskelet Sistemi Bulguları**

PTH, pulsatil olarak ve sirkadiyen ritimde salınır. Bu şekilde anabolik ve katabolik süreçler arasında denge sağlanmış olur. Ancak PHPT hastalarında devamlı artmış düzeyde bulunan PTH, reseptör aktivatör nükleer kappa  $\beta$  ligand aracılığıyla kemik kaybına sebep olur (109). PHPT'li hastalarda vertebra ve vertebra olmayan bölgelerde kırık riski artmıştır (110-

113). X-ışınları veya vertebral kırık değerlendirmesi (vertebral fracture assessment, VFA) kullanılarak, DXA tarafından, kırık öyküsü olmayan hastalarda bile semptomsuz kırıklar tespit edilebilir (114). DXA'nın yaygın bir klinik araç haline gelmesiyle birlikte, 1980'lerde, bu yöntem PHPT' deki iskelet tutulumunu belirlemek için temel bir yöntem haline gelmiştir (115). PTH' nin bilinen etkileriyle uyumlu olarak, DXA ile düşük KMY özellikle kortikal kemik oranının yüksek olduğu bölgelerde, örneğin üçte birlik distal radius bölgesinde yaygındır (115,116). Lomber omurga, çoğunlukla trabeküler kemikten oluştuğu için, genellikle PHPT 'de DXA ile daha iyi korunmuştur. Trabeküler ve kortikal kemik içeren femur boynunda, yaşa uygun normlarla karşılaştırıldığında, KMY değerleri üçte bir distal radius ve lomber omurga arasında orta düzeydedir (115). Aynı DXA deseninin normokalsemik PHPT' de olup olmadığı belirlenmemiştir. PHPT için tercih edilen kortikal kemikte azalma tanımı klasik bir dansitometrik özelliktir, ancak başka pek çok desen de görülebilir (117) Osteoporoz ve PHPT her ikisi de genellikle menopoz sonrası kadınlarda görüldüğü için, DXA' nın yanı sıra Kırık Risk Değerlendirme Aracı (Fracture Risk. Assessment Tool, FRAX®) (118) 'ın bir parçası olan diğer risk faktörleri -çoğunlukla yaş- PHPT' de önemli olabilir. FRAX gibi bir risk değerlendirme aracı, mutlak kırık riskini tahmin etmeye yardımcı olabilir, ancak şu anda PHPT' ye özgü veriler mevcut değildir. FRAX tarafından belirlenen faktörlerin PHPT' de PHPT olmayan kişilerde olduğu kadar önemli olabileceği muhtemeldir, ancak bu henüz gösterilmemiştir. Devam eden çalışmalardan sonuçlar beklenmektedir (119).

OFS, von Recklinghausen kemik hastalığı olarak da bilinen ve Brown tümör olarak adlandırılan, kronik böbrek hastalığı ve hiperparatiroidizmle ilişkilendirilen iki farklı türde kemik lezyonudur (92). OFS, aşırı osteoklast üretimi ile karakterizedir ve kemik rezorpsiyonu ve kist oluşumuna yol açar (92,93). DXA, özellikle alt kolun distal üçte biri gibi kortikal bölgelerde KMY' nin tercihi kaybını gösterirken, lomber omurga gibi trabeküler bölgeler nispeten korunmuştur (105). Bu durum, PTH' nin farklı iskelet bölgelerindeki katabolik ve anabolik etkilerini yansıtmaktadır (105). İliak crest kemik biyopsi çalışmaları, kortikal kalınlıkta azalma ancak PHPT' li hastalarda trabeküler göstergelerin daha olumlu veya benzer olduğu bir benzer deseni gösterir (105).

Son zamanlardaki çalışmalarda, PHPT' de osteoporoz prevalansının tahminleri değişiklik göstermiştir (%39-62.9%) (105). Çoğu çalışmada ortalama T-skorları osteopenik aralıkta bulunmaktadır (120,121).

DXA ile gözlenen KMY desenleri göz önüne alındığında, PHPT' de periferik kırıkların artan bir riskini beklerken, vertebra kırıklarında bir azalma beklenirdi. Bununla birlikte, epidemiyolojik veriler, hem vertebra hem de periferik kırıklarda artan bir riski işaret etmektedir (122-125). PHPT' de lomber omurga KMY'nun korunmasına rağmen artan vertebra kırığı riski son zamanlara kadar net değildi. Yüksek çözünürlüklü periferik kantitatif BT (HRpQCT) ve trabeküler kemik skoru (TBS) gibi iskelet mikromimarisi için invaziv olmayan görüntüleme teknolojileri, trabeküler bozulmanın sadece omurga değil, aynı zamanda radius ve tibia'da da meydana geldiğini göstermektedir (126-128).

Bozulmuş mikromimari henüz PHPT'de kırık risk faktörü olarak gösterilmemiş olsa da, çalışmalar yaşlı yaş, düşük KMY ve D vitamini seviyeleri, yüksek kemik dönüşüm belirteçleri ve yüksek PTH seviyeleri gibi geleneksel risk faktörlerini işaret etmiştir (129,130).

## **Renal Bulgular**

Paratiroid bezinin böbrek fonksiyonları üzerindeki zararlı etkilerinin ortaya çıktığı eşik kreatinin klirens değeri belirsizdir. Bu durumda, PHPT ile ortaya çıkan böbrek fonksiyonlarının azalmasının hastalığın kendisine mi yoksa bağımsız faktörlere mi bağlı olduğu da belirsizdir. Genellikle kabul gören eşik değeri 60 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>'dir. Kreatinin klirens değeri <60 mL/dak olanlar, başarılı bir paratiroidektomiden sonra böbrek fonksiyonlarını stabilize etmişlerdir, ancak cerrahiye tabi tutulmayanlar devam eden düşüşler göstermişlerdir (131,132). Böbrek taşı veya nefrokalsinozis, tekrarlayan idrar enfeksiyonları ve ürolojik işlemler, azalmış böbrek fonksiyonuna katkıda bulunabilir (133).

Hiperkalsiüri, böbrek taşları için bir risk faktörüdür (107), ancak tek başına tüm PHPT hastalarında nefrolitiazis için artmış riski tam olarak açıklamaz. Bu durum, başka risk faktörlerinin de rol oynayabileceği olasılığını ortaya koyar, bunlar arasında hiperürisemi, hipomagnezüri, hiperoksalüri, hipositratüri veya sistinüri bulunabilir (113,134). Bununla birlikte, 24 saatlik idrar Ca' u, PHPT ve nefrolitiazisli hastalarda, PHPT ve nefrolitiazisi

olmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksektir (135,136). Belirgin hiperkalsiüri, PHPT ve böbrek taşları olan hastaların yaklaşık üçte birinde görülür (137,138). Bu gözlemlere dayanarak, Asemptomatik PHPT Üzerine 4. Uluslararası Çalıştay, bir eşik değeri olarak >400 mg/gün önermiştir (139). Bu değer, idrar kreatinin, cinsiyet, ırk, tuz alımı veya vücut ağırlığındaki farklılıklar için herhangi bir düzenleme içermemiştir. Bu değişkenleri dikkate alan spesifik önerilerde bulunmak neredeyse imkansızdır. Ancak, dengeleme açısından, hiperkalsiüri için eşik değerleri kadınlar için >250 mg/gün ve erkekler için >300 mg/gün olarak kabul edilebilir. Hiperkalsiüri, başlı başına, PHPT'deki taş riskini makul bir şekilde açıklamak için düşünülebilir, ancak düşünülmesi gereken diğer önemli faktörler de olabilir. Bu, özellikle belirgin hiperkalsiüri olmayan ancak taşları olanlar için daha da önemlidir. Bu nedenle, böbrek taşı olan tüm hastalarda taş risk faktörleri için daha kapsamlı bir biyokimyasal değerlendirme makul bir yaklaşımdır. Bu daha kapsamlı değerlendirme ayrıca PHPT' nin, taşı olanlarda kesin olarak etyolojik olmadığını da kabul eder. Taşlar, PHPT dışındaki faktörlere bağlı olabilir (140).

Asemptomatik PHPT'li hastaların %22' sinde klinik olarak sessiz böbrek taşları bildirildiğinden (141), PHPT'li hastalarda böbrek görüntüleme önerilir (139). Görüntüleme yöntemleri arasında spiral bilgisayarlı tomografi (BT), ultrason veya karın konvansiyonel röntgeni bulunmaktadır (119).

### **Nöropsikiyatrik Bulgular**

Ca nörotransmitter salınımında kilit bir rol oynamaktadır. Bu nedenle Ca yüksekliği sinaptik yollarda sorunlara neden olabilmektedir. Diğer taraftan, hiperparatiroidi de kardiyovasküler sistem üzerindeki uzun dönem etki göstermesi sebebiyle kognitif değişikliklere neden olabilmektedir (109). Ca yüksekliği; anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları, yorgunluk ve kognitif bozukluk gibi spesifik olmayan bulgularla ilişkilendirilmektedir. Paratiroidektomi olan hastalarda bu tip nörolojik yakınmaların gerilediği görülmüştür (142).

### **Kardiyovasküler Bulgular**

PHPT' deki metabolik ve hormonal sonuçlar kardiyovasküler sistem üzerinde önemli etkilere sebep olmaktadır. PTH otokrin ve parakrin özellikleri sebebiyle protein kinaz C 'yi

aktifleştirerek kalp miyosit hücresleri üzerinde hipertrofiyi tetiklemektedir. Miyosit hücreslerinin dışında düz kas hücreslerinde PTH ve paratiroid hormonu ile ilişkili protein (PTHrP); cAMP ile ilişkili olarak ekstrasellüler Ca'un etkisinde azalmaya sebep olurlar. Ayrıca L-tipi Ca kanalları bu inhibitör etkinin sonucu olarak vazodilatasyona neden olmaktadır (143). Endotel ve miyokard hücreslerinin benzer şekilde PTH reseptörleri barındırması sebebiyle PTH'un arttığı durumlarda kalsifikasyon, ventrikül hipertrofisi ve fibrozis görülebilmektedir. Ayrıca kalp üzerinde Ca'un pozitif inotropik ve kronotropik etkisi bulunduğundan ventriküler hipertrofi patogenezinde suçlanmaktadır (144).

PTH, IL-6 ve glikasyon son ürünleri gibi endotelial proinflamatuvar parametrelerin salınmasına yol açar. PTH'nun ayrıca vasküler büyümede görev alan VEGF 165 mRNA üretimini tetiklemesi sonucu ateroskleroz, vasküler yeniden şekillenmenin gelişmesinde ve ilerlemesinde görev aldığı gösterilmiştir (145).

Hiperparatiroidi endotelin-1, IL-6 ve reaktif oksijen moleküllerinin sentezini artırarak vasküler endotelde hasara yol açmaktadır. Bununla beraber PTH'nın renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) üzerindeki uyarıcı etkisinden dolayı HT sıklığının PHPT'de arttığı gösterilmiştir (146).

Paratiroidektomi sonrasında kardiyovasküler sistem bulgularında geri dönüşüm bakımından belirsizlik vardır. Vasküler sertlik, HT ve kapak kalsifikasyonunda gerileme hakkındaki veriler tutarsızken bazı çalışmalar ışığında sol ventrikül hipertrofisinde kısmi bir düzelme olduğu bildirilmiştir (147).

## **Diğer Bulgular**

PHPT'nin eskiden oldukça sık karşılaşılan komplikasyonlarından biri olan gastroözefageal reflü hastalığı, şimdilerde oldukça nadir karşımıza çıkmaktadır. Ca yüksekliği ile bağlantılı olarak akut pankreatit gelişebilmektedir (109). Peptik ülser ve pankreatit gibi gastrointestinal belirtilerle çok sık karşılaşmamakla beraber kabızlık ise daha sık görülmektedir (148). Yorgunluk ve güçsüzlük gibi semptomlar ise tip 2 kas fibrillerindeki atrofi ile ilişkili bulunmuştur (109).



Hastalarda uyku problemleri, dispepsi, depresyon, kas ya da kemik ağrıları gibi non-spesifik bulgular, her ne kadar tanı için yönlendirici olmasa da, cerrahi sonrası PHPT hastalarında büyük ölçüde bu semptomlar açısından iyileşme görülmüş, hayat kalitelerinde artış saptanmıştır (149).

### 2.3.7. Tanı

PHPT'de, PTH salgısı serum Ca konsantrasyonu için uygun olmayan şekilde yüksektir, ancak bazen PTH seviyesi laboratuvar referans aralığı içinde olabilir. Aksine, aşağıda belirtildiği gibi, normokalsemik PHPT'de PTH seviyesi normal referans aralığının üzerinde istikrarlı bir şekilde yüksektir. Serum Ca düzeyleri, serum albümin ile ilişkilendirilerek yorumlanmalı ve bu önemli Ca bağlayıcı proteinin konsantrasyonu 4 g/dL'nin altındaysa düzeltmeler yapılmalıdır. Albümine bağlı Ca, total dolaşan Ca konsantrasyonunun yaklaşık %50'sini oluşturduğu için düşük albümin seviyeleri, daha düşük bir total Ca seviyesine ve iyonize Ca'yu doğru bir şekilde yansıtmayan bir seviyeye yol açabilir. Bu da Ca'nın diğer major dolaşan formunu temsil eder (150). Serum albümindeki her g/dL azalmaya karşılık genellikle 0.8 düzeltme faktörü kullanılır (151-153). 4 g/dL'nin üzerindeki albümin seviyeleri için bu aynı faktörle düzeltme yapmak ise net değildir. Eğer doğru bir iyonize Ca analizörü mevcutsa, albümindeki değişkenlik nedeniyle oluşan belirsizlikler ortadan kaldırılabilir (154). Toplam serum Ca'yu normal olsa da, PTH seviyesi yüksekse, iyonize Ca belirlenmesi daha da önemlidir (155). Serum fosfor seviyesi, fazla PTH'nin fosfatürik etkisi nedeniyle düşük veya normalin alt sınırında olabilir (119).

$$\text{Düzeltilmiş Ca} = \text{Ölçülen Ca mg/dl} + 0,8 \times (4 - \text{hastanın albümin değeri g/dl})$$

Eğer serum total Ca ve PTH düzeyleri eş zamanlı olarak açıkça normalin üzerinde ise, hastanın büyük olasılıkla PHPT olduğu düşünülmektedir. PHPT' nin tanımı, hastanın bu aynı biyokimyasal anormalliklere sahip olmadığı bir varsayım içerir, çünkü bu tür biyokimyasal anormallikler tersiyer hiperparatiroidizmin varlığını işaret edebilecek son evre böbrek hastalığına işaret edebilir (119).

Hiperkalsemi, Ca konsantrasyonunun 10.5 mg/dL'den yüksek olduğu durum olarak tanımlanır. Ca değerlerine bağlı olarak hafif, orta ve ciddi olmak üzere 3 grup şeklinde

sınıflandırılır. Ca seviyesi 10.5-12 mg/dL ise hafif hiperkalsemi, 12.1-14 mg/dL ise orta düzeyde hiperkalsemi ve Ca seviyesi 14 mg/dL den daha fazla ise ciddi hiperkalsemi olarak isimlendirilir (156).

Tanıda hiperkalsemi doğrulandıktan sonra hiperkalseminin PTH ilişkili olup olmadığını belirlemek gerekir. Araştırırken PHPT tanısı koymadan önce mutlaka diğer hiperkalsemi sebepleri ekarte edilmelidir. Vakaların kullandıkları ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır. İlaç ilişkili hiperkalsemi olabileceği gibi bu tip sık kullanılan ilaçlara eşlik edebilecek PHPT gözden kaçırılmamalıdır. Örneğin tiyazid diüretiklerinin, PTH'den bağımsız olarak hiperkalsemi yapması beklenirken, bu tarz sık kullanılan ilaçlarda da PHPT'nin eşlik edebileceği aklımızda bulunmalıdır. Lityumun uzun süre kullanımı; Ca yüksekliğine yol açabileceği gibi PHPT oluşumuyla da ilişkili olabileceği bildirilmiştir (108).

PTH bağımlı hiperkalseminin ayırıcı tanısı, tiyazid diüretikleri veya lityum kullanımını içerir (157,158). Mümkünse, bu ilaçlar kesilmelidir. Serum Ca'sı bazı hastalarda normale dönebilir, ancak çoğu hastada PHPT'nin biyokimyasal belirtileri olan hiperkalsemi ve yüksek PTH düzeyleri devam edecektir. Bazıları için daha karmaşık olan bir diğer ayırıcı tanı da ailevi hipokalsürik hiperkalsemi (FHH) ile PHPT arasındaki ayırım olmuştur, bu da CaSR ile ilişkili nadir bir bozukluktur (159). FHH'nin nadir bir bozukluk olduğunu tanımak önemlidir. Ayrıca, FHH'nin neredeyse tüm hastalarının genç yetişkin yıllarında, genellikle 30 yaşına kadar görülür. Aile öyküsü de genellikle mevcuttur. Tipik olarak menopoz sonrası dönemde biyokimyasal PHPT belirtileri gelişen bir kadının istatistiksel olarak FHH'ye sahip olma olasılığı oldukça düşüktür. FHH' de, 24 saatlik idrar Ca atılımı çok düşük olacaktır (100 mg'dan az) ve Ca/kreatinin klirens oranı 0.01' den düşük olacaktır. PTH' nin Ca' u koruyucu renal etkileri nedeniyle düşük idrar Ca atılımı (yani, Ca/kreatinin klirens oranı 0.01'den düşük) özellikle diyet Ca' u kısıtlanmış olan hastalar için PHPT ile de uyumlu olabilir (160).

PTH düşüklüğü saptanması durumunda öncelikle vitamin D intoksikasyonu akla gelmelidir (161). Tirotoksikoz, immobilizasyon, Addison hastalığı, vitamin A intoksikasyonu, sarkoidoz benzeri granümatöz hastalıklar, süt alkali sendromu, rabdomiyoliz, paraneoplastik sendromlar, neoplaziler, paget hastalığı, parenteral nütrisyon ve feokromasitoma hiperkalsemiye sebep olabilecek diğer nedenler arasında yer almaktadır. Bunların PHPT'den ayrışmasındaki en önemli belirteç baskılanmış PTH düzeyleridir (161). Ayrıca PTH düşüklüğü

yapabilmesi muhtemel olan biyotin kullanımı da yanıltıcı olabileceği için vakalarda sorgulanmalıdır (162).

Normokalsemik PHPT şüphesi olan hastalarda tanıyı kesinleştirmek için ise başta vitamin D eksikliği olmak üzere, PTH yüksekliği yapabilecek sekonder hiperparatiroidizm sebeplerinin ekarte edilmesi gerekmektedir. Primer hiperkalsiüri, böbrek yetmezliği, denosumab ve bifosfonat kullanımı, malabsorbsiyon sendromları PTH yüksekliğine sebep olabilecek diğer nedenler arasındadır (163).

Hem PTH hem de Ca yüksekliği yapan bir diğer ayırıcı tanı tersiyer hiperparatiroididir. Sekonder hiperparatiroidinin uzun sürmesi sonrası hiperplazi gelişen paratiroid bezlerinin otonomi kazanması sonucu fazla miktarda PTH salgılamasıdır. Özellikle kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda uzun süre sekonder hiperparatiroidi sonrasında görülebilmektedir. PHPT ile ayrılması bu bakımdan oldukça basittir (164).

### **Tanıda Laboratuvar Bulguları**

Ca seviyesinin normal ya da yüksek olmasına eşlik eden artmış PTH düzeyleri PHPT için tipik bulgusudur. Son 40 yılda PTH'un immunoheterojen doğası, PTH testlerinin artan özgüllüklerle değiştirilmesine neden olmuştur. Normokalsemik koşullar altında dolaşan PTH, biyolojik olarak aktif olan hormonun %20'si insan PTH(1-84) ve %80'i biyolojik olarak etkisiz kabul edilen PTH-C parçalarından oluşur. Böbrek yetmezliğinde PTH-C parçaları birikir, çünkü normal böbrek fonksiyonuna sahip bireylerde bunlar esas olarak böbrek tarafından temizlenir. Bu özel durumda, PTH-C parçaları dolaşan PTH'ın yaklaşık %95'ini oluşturur. İnsanlarda daha küçük PTH-C parçalarının varlığı da gösterilmiştir ve daha yeni, kısmen korunmuş amino-terminal yapısı olan daha büyük PTH-C parçaları da keşfedilmiştir. Bu parçalara "intakt" PTH (I-PTH) testleri ile dolaşan PTH'ın yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) analizi ile keşfedilmiştir (165). (Normal referans değeri 10-65 pg/ml [ng/l]). PTH'nin en uygun şekilde değerlendirilebilmesi için böbrek fonksiyonları kadar vitamin D alımının da yeterli olduğunun bilinmesi gerekir. Vitamin D eksikliği PHPT'de sık gözlenir. Bu sebeple vakalarda rutin olarak istenmesi uygundur. Özellikle vitamin D düzeyleri normokalsemik hiperparatiroidizmde bilinmelidir. Vitamin D seviyesinin 30 ng/ml den daha yüksek olması PHPT lehine yorumlanır. Vakalarda hiperkloremik asidoz tesbit edilebilir.

Fosfor seviyesi azalmış veya normal referans değerinin alt sınırında bulunabilir. ALP seviyesi ise genellikle artmıştır (109). PHPT ile ayırıcı tanıda yer alan FHH ile ayırımında 24 saatlik idrarda Ca atılımı çalışılmalıdır. Ca/kreatinin klirens oranı 0.01' den düşük olması FHH için destekleyicidir (160). Kemik yıkım (deoksipridinolin, idrarda pridinolin, ve tip I kollajen N-telopeptidi) ve kemik yapım (osteokalsin, kemik spesifik ALP) belirteçleri, hastalığın evresine göre yüksek tespit edilebilir. Renal fonksiyon testlerine bakılmalı ve eGFR hesaplanmalıdır (166).

### **Tanıda Görüntüleme Yöntemleri**

Paratiroid bezleri genellikle her iki tiroid lobunun kutupları boyunca yer alır. Genellikle bireylerin dört paratiroid bezi bulunur, bunlardan ikisi üstte ve ikisi altta yer alır. Fazladan bezler (5 ila 8 arasında değişen sayıda) bireylerin %3-13'ünde görülür. Nadiren %3'ten az vakada sadece üç bez sahip olabilir. Ektopik paratiroid bezleri bireylerin yaklaşık %15'inde görülür ve dört standart paratiroid bezinden biri veya karotid bifurkasyondan perikardiyuma kadar olan göç yolu boyunca herhangi bir yerde bulunan bir ek bez olabilir (167).

PHPT vakalarının çoğunluğu (%95) spontan olarak ortaya çıkar, ancak yaklaşık %5'i MEN-1, MEN-2A gibi kalıtsal sendromların bir parçasıdır (168).

Hiperfonksiyone paratiroid bezinin doğru tespiti ve lokalizasyonu zorlayıcı ancak hayati öneme sahiptir, özellikle paratiroidektomi adayları olan PHPT'li hastalarda cerrahi tedaviye yönlendirebilir. Hiperfonksiyone paratiroid bezinin morfolojik veya fonksiyonel görüntüleme ile başarılı bir şekilde lokalize edilmesi, hızlı intraoperatif PTH testi ile birlikte, minimal invaziv cerrahi yaklaşımların kullanılmasına imkan tanıyabilir. PHPT'si olan ve lokalizasyon çalışmaları tek bir hiperfonksiyon gösteren bezi veya tek taraflı hastalığı tanımlamış olan hastalar, geleneksel olarak her iki tarafın incelenmesine yönelik olan ve ilgili komplikasyon riskini taşıyan yaklaşım yerine, bu tür odaklı yaklaşımların adaylarıdır (169,170).

PHPT'li hastalarda hiperfonksiyon gösteren paratiroid bezlerinin tespiti ve lokalizasyonu için çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır, bu yöntemler arasında morfolojik, fonksiyonel ve hibrid teknikler bulunmaktadır ve en iyi görüntüleme yaklaşımına dair net bir görüş birliği bulunmamaktadır (171-173). Bu bağlamda, boyun ultrasonografisi (USG) ve paratiroid sintigrafisi, yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemleridir, ancak

PHPT'li hastalarda  $^{11}\text{C}$ -metiyonin ve radyoizotoplu kolin ( $^{11}\text{C}$ -kolin veya  $^{18}\text{F}$ -kolin) gibi farklı metabolik yolları değerlendiren çeşitli yöntemlerle birlikte çoklu evreli veya dört boyutlu BT (4D BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) de uygulanmıştır (171-173). Radyoizotoplu kolin, proliferatif hücrelerin yeni sentezlenen membranlarına entegre olan bir fosfolipid analogudur ve alımı kolin kinazın upregülasyonu tarafından arttırılır (174). Fosfolipid bağımlı kolin kinazın upregülasyonunun hiperfonksiyone bezlerdeki PTH salınımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hiperfonksiyone bezlerdeki fosfatidilkolin dönüşümündeki artış, PHPT'li hastalarda hiperfonksiyone bezlerin tespiti için radyoizotoplu kolin PET'in kullanımını gerekçelendirmektedir (171,175,176).

Literatürde, PHPT'li hastalarda hiperfonksiyone bezlerin tespiti için kullanılan radyoizotoplu kolin PET'in rolünü inceleyen giderek artan sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu yöntem, BT ile birleştirilebilen (PET/BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile birleştirilebilen (PET/MR) ve diğer morfolojik ve fonksiyonel görüntüleme yöntemlerini yerine koymak için umut vadeden bir adaydır (176,177).

Normal paratiroid bezleri ortalama  $5 \times 3 \times 1$  mm boyutlarındadır ve genellikle ultrasonografi ile nadiren görülür. Normal paratiroid bezi histolojisi - ana hücreler, fibrovasküler stroma ve adipositler - bezin komşu tiroid bezine göre izoekojenliğini açıklayabilir. Hiperplazi, genellikle tek bir bez boyutunun adenomdan çok daha küçük olması nedeniyle ultrasonografi ile daha zor tesbit edilir. Bununla birlikte, adenomlar gibi, hücre yoğunluğunun fazla olması hiperplastik bezleri genellikle üstündeki tiroid bezine göre hipoeoik hale getirebilir. Servikal lenf nodları genellikle paratiroid bezleriyle karıştırılabilir. Merkezi lenf nodları, hastanın eşzamanlı lenfositik tiroiditi olduğunda özellikle belirgin olabilir. Bununla birlikte, lenf nodlarını adenomlardan ayırt etmeye yardımcı olabilecek birkaç özellik bulunmaktadır. Ekojenik yağlı hilum genellikle benign bir lenf nodunu gösterir. Renkli Doppler muayenesinde, lenf nodları küçük hilal damarları tarafından beslenirken, paratiroid adenomları genellikle polar, periferik bir renk akışı dağılımına sahiptir. Eşzamanlı tiroid hastalığı ayrıca görüntüleme hatalarına katkıda bulunur. Büyümüş multinodüler tiroid bezleri, paratiroid adenomlarının USG değerlendirmesini sınırlayabilir. Anatomisi bozulmuş ve posterior nodüller paratiroid hastalığını taklit edebilir. Posterior tiroid nodülleri, tipik vasküler desenin tiroid nodüllerinde nadiren görülmesine rağmen, intrakapsüler paratiroid bezlerine benzer bir USG görünümüne sahip olabilir. Nadir görülen intratiroid paratiroid bezi, bir tiroid

nodülünden ayırt etmek zor, hatta imkansızdır. Bazı ektopik bezler, özellikle retrotrakeal bölgedekiler, trakeal hava sütununun neden olduğu kötü akustik pencere nedeniyle USG ile tespit etmek zor olabilir. USG'nin mediastende ektopik bezleri tespit etme duyarlılığı da düşüktür (178).

USG ve 99m Tc-sestamibi sintigrafisi (MIBI), paratiroid adenomalarının ameliyat öncesi lokalizasyonu için baskın görüntüleme teknikleridir. Bu teknikleri karşılaştıran birçok çalışma, yalnız adenom tespiti için benzer duyarlılıklar ve özgüllükler önermektedir. Lokalizasyon doğruluğu, her iki çalışmanın da ameliyat öncesi elde edildiğinde artar. Kontrastlı BT ve MR ayrıca paratiroid adenomlarını etkili bir şekilde tespit edebilir. Ancak ameliyat öncesi lokalizasyon için daha az yaygın olarak kullanılır ve genellikle başarısız paratiroidektomi durumlarında, şüpheli ektopik -çoğunlukla mediastinal- bezlerin tespitinde daha yaygın olarak kullanılır. Nadiren, kesitsel görüntüleme, USG ve MIBI'daki bulgular uyumsuzsa kullanılabilir (178).

Sestamibi paratiroid taraması, SPECT ve SPECT/BT'nin tanıtılmasıyla bir adım daha ileri götürüldü, bu da 3-boyutlu anatomik korelasyonu mümkün kıldı (179). PHPT'de, Treglia ve ark. tarafından yapılan bir meta-analize göre, 99mTc-sestamibi SPECT/BT'nin hasta tabanlı ve lezyon tabanlı analizine göre tespit oranı %88 idi (180). SPECT'in tanıtılmasının PHPT'de faydalı olduğu bildirilmiş olsa da, çoklu bez hastalığında ve sekonder ve tersiyer hiperparatiroidi de anormal bezlerin tespiti düşük kalmıştır (181,182). Birçok SPECT ve SPECT/BT protokolü önerilmiştir. Lavelly ve ark. erken ve gecikmiş planar görüntülerin, SPECT veya SPECT/BT'nin yalnız veya kombinasyon halindeki duyarlılık ve özgüllüğünü inceledi. Tüm görüntüleme modalitelerinin özgüllüğünün %98'in üzerinde olduğu bulunmasına rağmen, erken SPECT/BT'nin herhangi bir türde gecikmiş görüntüleme (planar, SPECT veya SPECT/BT) ile birleştirilmesinin en iyi duyarlılığa sahip olduğunu buldu (183). Daha yakın bir zamanda, Lee ve ark. çift fazlı SPECT, erken SPECT/BT, gecikmiş SPECT/BT ve çift fazlı SPECT/BT'yi karşılaştı. Çift fazlı SPECT/BT, sadece PHPT'li hastalarda değil, aynı zamanda sekonder veya tersiyer hiperparatiroidili hastalarda da en iyi duyarlılığa sahipti (184).

4D-BT, morfolojik bilgileri (3D çok düzlemlerle rekonstrüksiyonlarla aksiyel alım) kontrast geliştirme modelleriyle (dördüncü boyut) birleştirir (185). 4D-BT, diğer paratiroid görüntüleme teknikleri kadar yaygın olarak kullanılmamaktadır. Tiroid dokusu veya lenf

düğümlerinden farklı bir artış paternine sahip paratiroid lezyonlarını tespit etmek için ortotopik ve ektopik yerleşimler incelenmelidir. Spontan olarak yüksek yoğunluklu normal tiroid parankimiyle karşılaştırıldığında, paratiroid lezyonları normalde kontrastsız çekimde hipoattenüasyon gösterir (186).

4D-BT özellikle çoklu paratiroid lezyonları, ektopik paratiroid lezyonları bağlamında ve boyun cerrahisi sonrasında yararlıdır. Tiroid parankiminin paratiroid dokusuna kıyasla kontrastsız çekimde izodens hale gelebildiği kronik hipotiroidizm bağlamında özellikle zorlayıcı olabilir. Yutma gibi hareket artefaktları ve omuz kuşağından kaynaklanan ışın sertleştirme artefaktları bu tekniğin performansını sınırlayabilir. Bir başka sınırlama da iyot alerjisi veya ileri kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kontrendikasyonudur (187).

MIBI reoperatif hazırlıkta, lokalizasyonda altın standarttır (178). Boyun USG ile birlikte yapıldığında duyarlılık ve özgüllüğü %90'a dek arttırmaktadır. 4-D BT ya da MR tarama klasik yöntemlerle tesbit edilemeyenlerde veya ektopik yerleşimli adenomları belirlemede daha iyidir (178).

Başer ve ark. tarafından yapılan 348 PHPT hastası üzerindeki bir çalışmada, SPECT-BT ve MIBI'nin sırasıyla 254 (%73) ve 209 (%60) hastada paratiroid lezyonunun lokalizasyonunu doğru bir şekilde tespit ettiği bildirilmiştir (26). Başer ve ark. 348 PHPT hastasını gözden geçirdi ve yüksek PTH seviyelerinin paratiroid lezyonlarının daha iyi bir lokalizasyon başarı oranıyla ilişkilendirildiğini ve MIBI için 143 pg/mL ve SPECT-BT için 143 pg/mL olmak üzere bir PTH kesme değeri bildirdi (188).

Son organ tutulum değerlendirmesi için üriner sistem USG ilk aşamada istenmektedir. Böylece nefrokalsinozis veya nefrolitiazis değerlendirmesi yapıp, elde edilen bulgular cerrahi müdahale açısından değerlendirilebilir. Diğer komplikasyonlar açısından da direkt grafiler ve DXA kullanılmaktadır (109,189).

### **2.3.8. Tedavi**

Hiperkalsemi ile gelen bir hastada tedavi hedefi öncelikle serum Ca seviyesini düşürmektir. Bu nedenle; serum fizyolojik ile volüm replasmanı yapılarak hidrasyon yeterince

sağlandıktan sonra loop diüretikleri kullanılması gerekir (190). Hafif hiperkalsemisi olan semptomsuz hastalar genellikle serum Ca seviyelerinin normalleştirilmesinden fayda görmezler. Ca seviyesi 14 mg/dL'den yüksek olan hastalar veya semptomları olan hastalar (12 mg/dL'den yüksek Ca seviyeleri) hemen ve agresif bir şekilde tedavi edilmelidir (191). Hiperkalsemik krizin en güvenli ve etkili tedavisi %0,9 NaCl rehidrasyonun ardından furosemid gibi loop diüretikler ile diürez, kalsitonin ve bisfosfonatlardır (190).

Hafif hiperkalsemisi olan hastalarda yeterli sıvı alımı teşvik edilmelidir. Semptomatik hastalarda hızlı etkili bir diüretik (örneğin, furosemid) reçete edilebilir (192). Şiddetli hiperkalsemi hastalarında, tedavinin anahtarı agresif intravenöz sıvı tedavisidir. İdrar çıkışının saatte 200 mL olacak şekilde normal salin kullanılmalıdır. Sadece intravasküler hacim geri kazanıldığında düşük dozlarda bir hızlı etkili diüretik kullanılmalıdır (örneğin, furosemid, 10-20 mg) ve serum Ca seviyesi gerekiyorsa daha da düşürülmelidir (190, 191).

Malignitenin ileri evrelerinin yaygın bir metabolik komplikasyonu olan maligniteye bağlı hiperkalsemi, kanser tipine ve hastalık evresine bağlı olarak %2 ila %30 yaygınlık oranına sahiptir (193,194). Neredeyse tüm kanserlerde bildirilmiş olsa da, en sık meme kanseri, akciğer kanseri, böbrek kanseri ve multipl miyelomda görülür. Maligniteye bağlı hiperkalsemi yaşam kalitesini bozduğu ve hastaneye yatış riskini artırdığı gösterilmiştir (195,196).

Humoral malignite hiperkalsemisi için, multipl miyeloma öncüdür; diğerleri lösemiler ve Hodgkin dışı lenfomaları içerir. PTHrP aracılığıyla oluşan humoral malignite hiperkalsemisi meme, akciğer ve böbrek kanserlerinde (> %80) en yaygın olguları oluşturur. Bunu doğrudan kemik tutulumu/metastazları (multipl miyeloma, meme kanseri), kalsitriol aracılığıyla hiperkalsemi (lenfomalar ve lösemiler) ve nadiren paratiroid karsinomu veya bazı kanserlerin ektopik PTH salgısı (over, akciğer, mide, pankreas ve nöroektodermal tümörler) takip eder (193).

Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde intravenöz bisfosfonatlar veya denosumabın plaseboya tercih edilmesini önermektedir (197). Zoledronik asit tercih edilen bisfosfonattır. Bir randomize kontrollü çalışma, zoledronik asidin, pamidronatla karşılaştırıldığında daha yüksek bir yanıt oranına ve daha uzun bir yanıt süresine sahip olduğunu bildirmiştir (198). Bisfosfonat kaynaklı böbrek hasarlarını tanımlamak için böbrek fonksiyonunun izlenmesi gerekmektedir.



Ancak, izleme için optimal zamanlama belirsizdir. Bisfosfonat doz ayarlamaları, evre 3 kronik böbrek hastalığında gereklidir. Evre 4 ve evre 5 kronik böbrek hastalığında kontrendikedir (197).

Çok sayıda çalışmada, başta alendronat olmak üzere bifosfonatların PHPT'de KMY'yi iyileştirdiği ve kemik döngüsünü azalttığı, ancak serum Ca konsantrasyonunda tutarlı bir azalma olmadığı gösterilmiştir (199-203). PHPT'de KMY-kırık riski ilişkisi iyi tanımlanmadığından, PHPT'de postmenopozal osteoporozda olduğu gibi KMY'deki artışlarla vertebral veya nonvertebral bölgelerdeki kırık riskinin aynı derecede azaldığı sonucuna güvenle varamayız. Sonuçlar erkekler ve yaşlı bireyler arasında benzerdir (204,205). Normokalsemik PHPT'de alendronatın da KMY'yi iyileştirdiği görülmektedir (206). Tuzlu diürez ile tedaviye dirençli şiddetli hiperkalsemi durumunda, kalsitonin her altı saatte bir verilebilir. Bu tedavinin hızlı bir etkisi vardır ancak Ca düşürücü etkiye karşı tolerans gelişebilir. Nadiren kullanılan diğer antirezorptif maddeler arasında plikamisin ve galyum nitrat bulunur. D vitamini aracılığıyla ve hematolojik maligniteler (örneğin miyelom, lenfoma) tarafından iletilen hiperkalsemi durumlarında, glukokortikoidler sıvılardan sonra ilk tedavi seçeneğidir (190).

Dirençli, hayati tehlike oluşturan hiperkalsemi durumlarında, düşük Ca içeren bir diyalizatla yapılan hemodiyaliz, serum Ca seviyelerini düşürmede periton diyalizinden daha etkilidir. Temel durumun tedavisi mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır. Bu tedavi yöntemi genellikle acil hiperkalsemi tedavisinde ya da ameliyat öncesi ameliyata hazırlanacak hiperkalsemik vakalarda düşünülmelidir (190).

PHPT'ye bağlı hiperkalsemik kriz durumlarında, acil paratiroidektomi potansiyel olarak küratif tedavi edicidir. Ancak cerrahi kriterlere uymayan vakalar medikal olarak takip edilirler (190). Başka nedenle açıklanamayan kreatinin klirensi düşüklüğü, hiperparatiroidi ilişkili nöromusküler hastalık bulguları, nefrolitiazis, hiperkalsemiye bağlanan semptomlar, hiperparatiroidik kemik hastalığı radyolojik bulguları, yaşamı tehdit eden hiperkalsemik ataklarından en az bir tanesinin olması halinde hasta semptomatik olarak kabul edilir ve tedavi olarak paratiroid lezyonun cerrahi olarak çıkarılması gerekir (190).

Semptomatik vakalara ilave olarak; *5th International Workshop on the Management of Primary Hyperparathyroidism* ile asemptomatik vakalar arasında paratiroidektomi kararının

kimlere alınacağı kararlaştırılmıştır (207). Bu çalışmaya göre aşağıda belirtilen kriterlerden en az bir tanesini karşılayan vakalara paratiroidektomi önerilmektedir (207):

- Serum Ca düzeyinin üst sınırı 1 mg/dl den fazla geçmiş olması
- Hastanın 50 yaşından küçük olması
- USG, X-ray veya BT ile tesbit edilmiş nefrolitiazis/nefrokalsinozis varlığı
- Böbrek bulguları
  - 24 saatlik idrarda Ca atılımının artmış olması (hiperkalsiüri) (erkeklerde >300 mg/gün olması kadınlarda >250 mg/gün olması)
  - Kreatin klirensinin 60 mL/dk'dan az olması
- İskelet sistemi bulguları
  - BT, X-ray, MR veya vertebral fraktür değerlendirmesinde vertebral kırık olması
  - KMY'nun total kalça, lomber vertebra, femur boynu ve 1/3 distal Radius T skorunun -2,5 SD daha düşük olması

## **Cerrahi Tedavi**

Paratiroidektomi, PHPT'nin tek küratif tedavisi olarak bilinir. Renal ve kemik bulguları olan semptomatik tüm hastalarda önerilir. Ancak, cerrahiye engel komorbiditeler, cerrahi kontrendikasyonlar veya önceki başarısız boyun eksplorasyonu nedeniyle cerrahi önerilmeyen veya paratiroidektomiye reddeden semptomatik PHPT'li hastalar için medikal tedavi düşünülebilir. Asemptomatik PHPT'nin tedavisi hakkındaki beşinci uluslararası çalıştay sonrası yayınlanan kılavuzda, cerrahi endikasyonlar güncellenmiştir. Bu çalışmaya göre belirlenen kriterlerden daha önce bahsedilmişti (207). Bu kriterlerden herhangi birinin varlığı cerrahi endikasyonu için yeterli kabul edilir. Bu kriterleri karşılamayan hastaların takiplerinde progresyon olması durumunda cerrahi endikasyon düşünülmelidir (207).

Normokalsemik PHPT'de, hastaların normokalsemi devam etse bile osteoporoz, artan kırılabilirlik nedeniyle fraktürler veya renal kalküller gibi PHPT'nin ilerleyen belirtilerine veya kötüleşen komplikasyonlarına sahip olmaları durumunda cerrahiye yönlendirilmeleri önerilir (139). Tanı anında komplikasyonsuz ve asemptomatik hastalar ise hastalık ilerleyişini izlemek

için takip edilebilir. Paratiroidektomi, nefrolitiazis ve kırık riskini azaltabilir, KMY'nu artırabilir. Normokalsemik PHPT'ye ilişkin sınırlı veriler bile paratiroidektominin KMY'nu artırabileceğini göstermektedir (208). Ayrıca, çalışmalar paratiroidektomi sonrası uykusuzluğun düzeldiğini, klinik dispepsi şikayetlerinin azaldığını, yaşam kalitesinin arttığını, nöropsikiyatrik semptomların düzeldiğini, KVH'nın azaldığını ve sağkalımın arttığını göstermiştir (209). Bu nedenle, cerrahi tedavinin, minimal perioperatif risklere sahip ve yeterli yaşam beklentisine sahip asemptomatik normokalsemik PHPT'li tüm hastalarda yaşa bağlı olarak düşünülmesi gerektiğine inanmaktadır (210).

PHPT'nin cerrahi tedavisinde başarı oranı deneyimli cerrahların elinde, preoperatif lokalizasyon çalışmaları ve cerrahi teknikten bağımsız olarak genellikle %95'in üzerindedir (211). PHPT'nin cerrahi tedavisinde kullanılan temel yaklaşımlar, bilateral boyum eksplorasyonu ve minimal invaziv paratiroidektomi yöntemleridir. Günümüzde, görüntüleme sonuçları pozitif olan seçilmiş hastalarda minimal invaziv paratiroidektomi, standart tedavi haline gelmiştir. Ancak bilateral boyum eksplorasyonu, hala PHPT'nin cerrahi tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir (212).

Sporadik PHPT'nin cerrahi tedavisinde her iki yöntem de güvenli ve etkili olmasına rağmen, etkinlikleri konusunda hala tartışmalar devam etmektedir. Temel olarak cerrahi girişimin kar zarar dengesi iyi değerlendirilmeli, persistan ve reküren hastalık riski en aza indirilerek en yüksek tedavi başarısı sağlanmalı ve komplikasyon riski arttırılmamalıdır. Bilateral boyum eksplorasyonunu savunanlar, bu tekniğin %95'in üzerinde başarı oranına ve %1'in altında kalıcı komplikasyon oranına sahip olduğunu belirterek tercih edilmesini önermektedirler (211). Herhangi bir yöntemle kür oranını azaltmak, persistan ve reküren hastalık nedeniyle ikincil paratiroidektomi riskini artırabilir. Deneyimli cerrahlar tarafından gerçekleştirilen ikincil paratiroidektomiler genellikle %90'ın üzerinde başarı oranına sahip olsa da, hastanın en düşük komplikasyon riskiyle en yüksek tedavi başarısını ilk cerrahide elde etmek önemlidir. Ayrıca, ikincil cerrahilerde komplikasyon oranları genellikle daha yüksektir (211).

Görüntüleme yöntemleri ile yeri tesbit edilmiş olan soliter adenomlarda daha çok minimal invaziv paratiroidektomi uygulanır. Ancak multigland olarak adlandırılan çoklu bez tutulumlarında ise bilateral boyun eksplorasyonu operasyon olarak daha sık tercih edilir.

Operasyon sonrası hastalar belirli takip aralıkları ile çağrılmalı keza bu takip aralığı birkaç haftayı geçmemeli ve azami 6 aylık süre zarfında değerlendirilmelidir. Bu takipler neticesinde normal gözlenen hastaların takip süresi yılda bir olarak belirlenebilir (213).

## **Medikal Tedavi**

Vakalarda cerrahi tedavi yapılmasına engel bir durumu, komorbiditesi olan ya da cerrahiye kontraendikasyon teşkil eden hastalarda medikal olarak takip ve tedavi edilmesi düşünülmektedir (213).

Diyetteki Ca alımının, serum PTH seviyelerini etkilediği bilinmektedir; düşük alım, PTH salgısını uyarır ve ardından 1,25(OH)<sub>2</sub>D sentezini artırarak barsak Ca Emilimini artırır (74). Hayvan çalışmaları, kronik düşük Ca alımının paratiroid bez hiperplazisi ile ilişkilendirildiğini göstermiştir (214,215). Uzun süreli düşük Ca alımı uyarısı, paratiroid hücre proliferasyonunu artırabilir. Ca alımı düşük olanlarda PHPT gelişme riski artmıştır. Ca takviyesi, PHPT riskinin azalması ile ilişkilendirilmiştir (216).

PHPT'li hastalarda önerilen Ca alımı, tüm bireyler için belirlenen yönergeleri takip etmelidir. Cerrahi müdahale geçirmeyen PHPT'li hastalarda Ca alımını sınırlamak önerilmez. Düşük serum 25(OH)D seviyesine sahip hastaların, serum 25(OH)D seviyelerini en az 50 nmol/L (20 ng/mL) seviyesine getirmeyi amaçlayan D vitamini dozları ile tedavi edilmeleri önerilir, ancak 75 nmol/L (30 ng/mL) seviyesi de makuldür (139,217). Farmakolojik yaklaşımlar mevcuttur ve serum Ca düşürmek, KMY artırmak veya her ikisini de istenen hastalarda kullanılmalıdır. KMY'nin artması için tercih edilebilecek tedavi seçenekleri; selektif östrojen reseptör modülatörleri, bifosfonatlar, östrojen replasman tedavileri, kalsitonin ve kalsimimetik ajanlardır. Östrojen, PHPT'e karşı ilk farmakolojik yaklaşımdı ve yüksek dozlarda serum Ca konsantrasyonunda azalma ile ilişkilendirilmiştir (218-220). Sinekalset, CaSR kompleksinin bölgelerine bağlanarak Ca konsantrasyonuna karşı duyarlılığı artırır. Sinekalset artırılmış Ca sinyali, paratiroid hücrelerine iletildiği için PTH sentezini ve salgısını azaltır. Sinekalset, PHPT ve paratiroid kanseri tedavisinde kullanım için onaylanmıştır (221,222). Sinekalset ile yapılan klinik çalışmalar, serum Ca konsantrasyonunun çoğu hastada normaleştiğini ve PTH konsantrasyonlarının hafifçe azaldığını göstermektedir (223,224). Sinekalsetin 5 yıla kadar devam eden kullanımı serum Ca konsantrasyonunun uzun süreli

kontrolünü sağlar (225-228). Ayrıca, Sinekalsetin KMY üzerinde herhangi bir etkisi görünmemektedir. Bisfosfonat olan alendronatın kullanımı da PHPT’de araştırılmıştır. Sinekalsetin aksine, serum Ca konsantrasyonu değişmez ancak özellikle bel omurgasında KMY hem kadınlarda hem de erkeklerde iyileşir (229-233). Alendronatın normokalsemik PHPT’li hastalarda da olumlu etkisi bildirilmiştir (234). Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, PHPT tedavisi için sinekalset ve alendronat kombinasyonu ilgi çekmiştir. Henüz kesin olmayan verilere rağmen, bu kombinasyonun KMY’de artışa ve serum Ca konsantrasyonunda azalmaya neden olduğu görülmektedir (235).

Yıllarca takibe alınacak bu vakalar için yapılacak olan takiplerinde her 1-2 yılda bir DXA görüntüleme yapılması, yılda bir düzenli olarak Ca düzeylerine bakılması, kırık şüphesinde görüntülemeler yapılması, nefrolitiazis şüphelenmesinde görüntüleme yapılması, yıllık serum kreatinin ve eGFR hesaplanması önerilmektedir (213).

### **2.3.9. Persistan ve Rekürren Primer Hiperparatiroidi**

Paratiroidektomi cerrahisi geçiren PHPT’li vakaların yaklaşık %2 ila %5 inde rekürren veya persistan hastalıktan ötürü ileri cerrahi müdahale gereksinimi doğmaktadır (236). Bu kavramları tanımlamak gerekirse persistan PHPT; paratiroidektomi cerrahisi sonrası 6 aylık süre zarfında hiperkalseminin devamı olarak tanımlanmıştır. Vakaların yaklaşık olarak %3,9’unda görülmektedir (237). Persistan PHPT hiperfonksiyone olmuş paratiroid bezinin tamamının saptanamamış olmasından ya da çıkarılamamasından kaynaklanmış olabilir. Rekürren PHPT ise; paratiroidektomi cerrahisinden en az 6 ay sonrasında tesbit edilen hiperkalsemisi olan vakalar için tanımlanmıştır. Rekürren PHPT yaklaşık %2 ile %3 arasında görülmektedir. Anormal paratiroid dokusunun tekrardan büyümesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (237). Persistan ya da rekürren PHPT vakalarında ilk olarak ameliyat öncesi tüm tetkikler yeniden gözden geçirilmelidir. İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri ile patoloji lokaliz edilemiyorsa, venöz örnekleme gibi invaziv olan yöntemler yer tesbiti için kullanılabilir. Yeniden cerrahi planlanabilir veya tip 2 kalsimimetik ajan olan sinekalset tedavi amaçlı kullanılmaktadır. CaSR’e bağlanıp, reseptör duyarlılığını arttıran sinekalset, rekürren ya da persistan PHPT tedavisinde kullanıldıktan sonra hastaların %70 ila %80’inin normokalsemik kalmalarını sağlar (228).

## 2.4. Primer Hiperparatiroidide Kardiovasküler Eğilim

KVH gelişimi için predispozan olarak tanımlanan geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörleri mevcuttur. Bunlar arasında; diyabet, dislipidemi, HT, obezite, bozulmuş glukoz toleransı gibi geleneksel olarak nitelendirilen risk faktörleri ile PHPT'nin ilişkili olduğu bilinmektedir (6). Sigara, diyabet, dislipidemi ve HT KVH için değiştirilebilir risk faktörleri arasında yer alırken; genetik, yaş ve cinsiyet değiştirilemeyen risk faktörleri arasındadır. Obezite, fiziksel inaktivite ve stresli kişilik yapısı minör risk faktörleri iken; lipoprotein-A yüksekliği, CRP yüksekliği, hiperhomosisteinemi, IL-6 yüksekliği, koagülasyon yatkınlığını artıran etmenler ve mikroalbuminüri gibi geleneksel olmayan yeni tanımlanan risk faktörleri de mevcuttur (238).

Ateroskleroz yukarıda bahsi geçen risk faktörlerinin varlığıyla ilk olarak endotel disfonksiyonu gelişmesi ile başlamaktadır. Endotel disfonksiyonu sonrasında süreç subendotelial tabakada monositlerin okside düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ile birikmesi ve erken dönemde yağlı çizgilenmelerin oluşması ile devam eder. Devam eden risk faktörlerinin bulunması durumunda vasküler intima tabakasında LDL kolesterol birikimi artar ve inflamatuvar süreç tetiklenir. Tetiklenen inflamatuvar süreç aterom plaklarının oluşmasına sebebiyet verir. Aterom plağının yağ içeriği önemli olduğu gibi daha az elastisiteye sahip Ca içeriği ön planda olan plak çeşitleri de tanımlanmıştır. Bu plaklar hiperkalseminin ateroskleroz oluşumundaki önemini göstermektedir (239). PHPT' de bunlara ek olarak mevcut PTH yüksekliği vasküler alanda inflamatuvar reaksiyonlara yol açarak cAMP üzerinden protein kinaz A, protein kinaz C ve kalmodulin aracılığıyla endotelial nitrik oksit salınımını tetikleyerek vazodilatasyona sebep olur ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır (240). Hiperparatiroidinin ateroskleroza etkilerini değerlendirmek için yapılan çalışmalarda aterosklerotik KVH riskinin PHPT' de arttığı saptanmıştır (240).

### 2.4.1. Primer Hiperparatiroidi ve Kardiovasküler Risk Faktörleri

#### Dislipidemi

PHPT'de dislipideminin patogeneze bakıldığında hem Ca yüksekliğinin insülin duyarlılığına yönelik düşürücü etkisi olması ile hem de PTH'nun lipolizi artırması, serbest yağ

asit salınımını indüklemesi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (241). PHPT vakalarında, özellikle düşük değerlerde yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, yüksek değerlerde LDL kolesterol ve ürik asit düzeylerinde artış olduğu görülmüştür (242). Bu lipid değişikliklerinin ortaya çıkması esasen insülin direnciyle ilişkilidir. Başta aterosklerotik kalp hastalığı olmak üzere meydana gelebilecek KVH için risk faktörüdür (242). PHPT ve bozulmuş glukoz toleransı olan vakaların toplandığı bir araştırmada paratiroidektomi sonrasında açlık glukozunda anlamlı azalmayla beraber serum trigliserit değerlerinin de azaldığı izlenmiştir (243).

### **Obezite/Metabolik Sendrom**

"Metabolik sendrom" (MetS), aşırı beslenme, hareketsiz yaşam tarzı ve sonucunda artan yağ dokusunu yansıtan bileşenlerin bir kümelenmesidir. MetS, karın obezitesi, insülin direnci, dislipidemi ve yüksek kan basıncının bir araya gelmesini içerir ve protrombotik durum, proinflamatuvar durum, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve üreme bozuklukları da dahil olmak üzere diğer eşlik eden hastalıklarla ilişkilidir (244). MetS'nin tek bir hastalık değil, farklı durumların bir kümelenmesi olması nedeniyle, birden fazla tanımın geliştirilmiş olması sonucunu doğurmuştur (244).

MetS'nin yaygınlığı, sadece ABD ve kentsel dünyanın geri kalanında değil, aynı zamanda gelişmekte olan ülkelerde de salgın boyutlarına ulaşmaktadır. Etnik kökene ve MetS tanımlama için kullanılan kriterlere göre prevalansı değişiklik göstermektedir. Çoğu çalışma, MetS'nin KVH riskinin yaklaşık 2 kat artırdığını ve tip 2 diyabet insidansı için 5 kat artmış bir riskle ilişkili olduğunu göstermektedir. MetS'nin temelinde yatan patofizyolojik mekanizmanın belirsiz olmasına rağmen, karın bölgesindeki yağlanma ve insülin direncinin, MetS ve bireysel bileşenlerinin merkezi gibi görüldüğü anlaşılmaktadır. Dolayısıyla, yaşam tarzı değişikliği ve kilo kaybı, MetS ve bileşenlerinin tedavisinin veya önlenmesinin temelinde olmalıdır. Ayrıca, MetS olan bireylerde diğer kalp risk faktörlerinin de etkili bir şekilde yönetilmesi gerektiği genel bir fikir birliği bulunmaktadır (244).

Ülkemizde de prevalans çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmaların en büyüğü PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) çalışmasıdır. Dünyanın 25 ülkesinde sosyal, çevresel ve bireysel risk faktörleri ile kronik hastalıklara ilişkin veri toplamayı amaçlayan prospektif bir

kohort çalışmasıdır. Temel amacı, kentleşmenin temel risk faktörleri (fiziksel aktivite ve beslenme değişiklikleri) ve birincil risk faktörleri (obezite, HT, disglisemi, dislipidemi, sigara içme) ile KVVH gelişimi üzerindeki etkisini incelemektir. Katılan ülkeler gelirlerine göre düşük, düşük-orta, orta-üst ve yüksek olmak üzere 4 ana kategoriye ayrılmıştır. Türkiye, orta-üst gelir grubunda bir ülke olarak sınıflandırılmıştır. PURE çalışması, toplumsal etkiler ile risk faktörlerinin yaygınlığı arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlamaktadır. Sosyal belirleyiciler, inşa edilmiş çevre, gıda ve beslenme politikası, psikososyal/sosyoekonomik faktörler ve tütün olmak üzere 4 değişken kullanılarak ölçülmektedir. Çalışma, sosyoekonomik durum ve çevresel yapılanma üzerindeki etkilerini belirlemek için veri toplamaktadır. Türkiye, bulaşıcı olmayan hastalıkların ve diyabetin artan yaygınlığına sahip ülkelerden biridir ve KVVH, ölüm ve morbiditenin önde gelen nedenidir. PURE Türkiye, Türkiye'de KVVH yaygınlığını ve ilgili risk faktörlerini, ayrıca kronik hastalıklar ile kentsel geçiş arasında olası bir ilişkiyi gösterebilecek birçok diğer toplumsal etkeni inceleyen bir çalışmadır. Bu çalışmada ülkemizdeki prevalans %44 olarak bildirilmektedir. Aynı araştırmada erkeklerde %41 oranında, kadınlarda ise %45 oranında MetS saptanmıştır (245).

KVVH için artan riskle ilişkilendirilen belirli faktörlerin ve koşulların uzun süredir bilindiği bilinmektedir ve mevcut olduğunda daha agresif bir tedavi gerektirir. Bu ana risk faktörleri yaş, cinsiyet, aile öyküsü, HT, diyabet, kolesterol ve sigara içme yer alırken; HDL kolesterolün yükselmesi ise koruyucu veya 'negatif' bir risk faktörü olarak kabul edilir. Bu ana risk faktörleri, 2001'de National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III-2001 (NCEP-ATP III) tarafından belirlenen önerilerin temelini oluşturdu. Diğer birçok kardiyometabolik risk faktörü de tanımlanmış ve incelenmiştir. Bu risk faktörleri arasında obezite, MetS, hipertrigliseridemi, apolipoprotein B, lipoprotein (a), homosistein, pro-trombotik faktörler, proinflamatuvar faktörler ve subklinik aterosklerotik KVVH (ASCVD) ölçümleri yer almaktadır. ATP-III raporu yayımlandığında, bu risk faktörlerinin KVVH'nın rutin taraması için yetersiz kanıt olduğu düşünülmüştü. Bununla birlikte, ATP-III paneli, önümüzdeki 10 yıl içinde önemli bir KVVH olayı riski taşıyan orta düzeydeki hastalar için bu biyobelirteçlerin dikkatli bir şekilde kullanılmasının, daha agresif LDL veya non-HDL kolesterol düşürücü tedaviye ihtiyaç duyan hastaları belirlemeye yardımcı olabileceğini düşündürdü (246).



MetS tanımı; NCEP-ATP III uzlaşısı raporuna göre 5 kriterden 3'ünün olması ile koyulmaktadır (246). Bu kriterler aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır.

1. Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm)
2. Düşük HDL kolesterol (erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL)
3. Hipertrigliseridemi ( $\geq 150$  mg/dL veya antihiperlipidemik tedavi alanlar)
4. Hiperglisemi (açlık kan glukozu  $\geq 110$  mg/dL veya diyabet tedavisi alanlar)
5. HT (kan basıncı  $\geq 130/85$  mmHg veya antihipertansif ilaç alanlar)

MetS, ciddi düzeyde KVH gelişimi riski taşıması ve mortaliteyi artırması nedeniyle önem teşkil eder. PHPT ve kardiyak ve metabolik risk faktörleri ile ilişkinin patogenezinde hala belirsizlikler olsa da çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Patogeneizde hücre içi Ca'un etkisiyle PTH aracılığıyla insülin duyarlılığında azalma ile insülin direnci oluşması ve RAAS sisteminin aktivasyonu suçlanmaktadır. Delfini ve ark. yaptığı bir çalışmada, Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III) kriterlerini kullanarak yeni tanı konmuş 67 PHPT'de %29,8'lik bir prevalans bildirmiştir. Luboshitzky ve arkadaşları Amerikan Kalp Derneği (AHA) kriterlerini kullanarak kontrollere kıyasla (%36'ya karşı %14,4) PHPT'de MetS prevalansının önemli ölçüde arttığını göstermiştir (247).

Reid ve ark. yaptığı bir meta-analizde PHPT vakalarında vücut kitle indeksi (VKİ) kontrol grubuna kıyaslandığında daha yüksek saptanmış. Bunun iskelet dışı komplikasyonlarla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (248). Procopio ve ark. yaptığı gözlemsel bir çalışmada 68 PHPT vakasında 68 kontrol grubuna kıyasla bozulmuş açlık glukozu, hipertrigliseridemi, düşük HDL düzeyi ve yüksek LDL düzeyi asemptomatik PHPT'de anlamlı iken, izole LDL yüksekliği semptomatik PHPT de anlamlı olarak bulunmuştur (249). Ayrıca yapılan çalışmalarda PHPT vakalarında paratiroidektomi cerrahisi sonrasında kan basıncı, insülin direnci ve kolesterol paneli gibi kardiyometabolik risk faktörlerinde belirgin düzelme görüldüğü ifade edilmiştir (250).

## Glukoz İntoleransı, İnsülin Direnci ve Diyabet

Diabetes mellitusun PHPT'deki yaygınlığı %8'dir (251). Bu da genel referans popülasyonuna göre 3-4 kat daha fazla artış anlamına gelir. Ancak, tersine, diyabetes mellituslu hastaların %1'inden fazlasının PHPT gösterdiği görülmemektedir (251). İnsülin direnci durumlarının hiperparatiroidizmin sekonder bir belirtisi olarak ortaya çıkabileceğini öne sürmektedir (251).

Her iki bozukluğa sahip hastalar genellikle 40 yaşın üzerindedir ve %80'i kadındır; bunların %22'sinde tip 1, %78'inde tip 2 diabetes mellitus bulunmaktadır. Hastaların %20'sinde ilk olarak PHPT saptanırken; %40'ında ise ilk olarak diabetes mellitus ortaya çıkar. Her iki bozukluk da bir arada veya birbirini takiben %40 olguda görülür (252,253). PHPT'li hastaların yaklaşık %40'ında glukoz toleransı bozukluğu bulunmaktadır. Hiperparatiroidizmde insülin direnci bulunmaktadır ve muhtemelen artmış hücre serbest Ca konsantrasyonundan kaynaklanmaktadır. Bu da normal insülinle uyarılan glukoz taşınmasını azaltarak insülin ihtiyacını artırır. Eğer bu insülin direnci ilerlerse, glukoz tolerans bozukluğu ve diabetes mellitus gelişebilir. Paratiroid bezinin cerrahi çıkarılması (paratiroidektomi), bazı hastalarda diabetes mellitus ve glukoz tolerans bozukluğunun gerilemesi ile ilişkilendirilmiştir (254,255). Ancak tüm hastalarda benzer etki görülmemiştir (256,257). Hiperparatiroidi hastalarında yılda bir kez ve ameliyat öncesi glukoz toleransı ve diabetes mellitus açısından taranması istenir (251). Diabetes mellituslu hastaların uygun aralıklarla hiperkalsemi kontrol edilmelidir; çünkü tedavi edilmemiş hiperparatiroidizm, diabetes mellituslu hastalarda zaten eğilimli oldukları HT ile ilişkilidir (251).

İnsülin sekresyonu Ca bağımlı olarak hormonal ve metabolik yollarla düzenlenir. Bu sebeple PHPT'de temel patofizyoloji hiperkalsemi ile insülin reseptörünün duyarlılığında azalma ve direnç gelişimi oluşmasıdır. Ayrıca PTH lipolizi azaltıcı etkisi ile kilo alımına ve dolaylı olarak insülin direncinde artışa yol açabileceği görülmüştür (258). Procopio ve ark. yaptığı gözlemsel bir araştırmada kardiyometabolik risk faktörleri olmayan 68 vaka grubu ile 68 kontrol grubunda, HOMA-IR indeksi PHPT ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmıştır ve bu artış total Ca düzeyi ile ilişkilidir (249). Norenstedt ve ark. yaptığı randomize çift kör bir araştırmada 150 PHPT vakasında paratiroidektomi sonrası 12 aylık süreçte HOMA-IR ve serum glukoz değerlerinde anlamlı bir azalma olduğu sonucuna varmışlardır (259). MetS'un bir

parçası olan insülin direnci başta ateroskleroz ve diyabet olmak üzere KVH riskini tetiklemesi sebebiyle önem arz etmektedir. PHPT hastalarında KVH riskinin artmış olması nedeniyle metabolik parametrelerin takibi gerekmektedir.

## Hipertansiyon

HT, sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mmHg veya diyastolik kan basıncının  $\geq 90$  mmHg olarak tanımlandığı durumu ifade eder (260). Avrupa HT ve Kardiyoloji Dernekleri (European Society of Hypertension– European Society of Cardiology, ESH-ESC) ve Ortak Ulusal Komite'nin sekizinci bildirisine göre (The Eight Joint National Committee, JNC 8) tanımlanmıştır (261). Aynı zamanda, kardiyovasküler mortalite için potansiyel olarak değiştirilebilir önemli bir risk faktörüne sahiptir. Normalin üzerinde her 20 mmHg'lik sistolik kan basıncı artışıyla, inme, kalp hastalığı veya diğer vasküler hastalıklardan kaynaklanan ölüm riski iki katına çıkar (262). HT'si olanların yaklaşık %10'u sekonder, genellikle endokrinle ilişkili bir nedene sahiptir (262). Primer hiperaldosteronizm, HT'nin en yaygın endokrinle ilişkili kaynağı olsa da, PHPT ile de ilişkilendirilmiştir (263).

Tedavi edilmemiş hiperparatiroidizm, artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir (264-268). Ancak, paratiroidektomi sonrası kardiyovasküler morbidite ve/veya mortalitenin düzelmesini veya çözülmesini destekleyen veriler daha tutarsızdır. Bazı çalışmalar, kardiyovasküler parametrelerde bir iyileşmeyi desteklerken, diğer çalışmalar, başarılı paratiroidektomi sonrasında bile kalıcı artmış kardiyovasküler morbidite ve/veya mortalite riskini rapor etmektedir (263). Hastaların popülasyonu, hastalığın şiddeti (hiperparatiroidizm ve KVH), ölçü ve zaman noktası seçimi (sistolik veya diastolik basınç, HT'nin belirlenmesi veya arteriyel sertlik veya ventriküler hipertrofi gibi KVH'ların diğer ölçüleri) muhtemelen ilişkiyi değerlendirmeyi zorlaştıran faktörlerdir (269-271). Bununla birlikte, HT'nin veya kardiyovasküler risk indeksinin iyileşmesi veya çözülmesi, başarılı paratiroidektomi geçiren hastaların retrospektif gözlemsel çalışmalarında gözlemlenmemiştir (272,273). Ayrıca, KVH'nın çok faktörlü etiyojisi ve esansiyel HT, obezite, hiperlipidemi ve diabetes mellitus ile sıkça örtüşmesi, değerlendirmeleri karmaşık hale getirebilir. PHPT olan hastaların %40 ila %60'ında eşzamanlı HT bulunmaktadır (263). PTH, protein kinaz C'yi aktive eder, hücrel Ca girişini artırır ve yetişkin kardiyomiyositlerde beta-adrenerjik uyarımın kontraktif etkisini dolaylı olarak inhibe eder. PTH aynı zamanda vasküler düz kas hücrelerinde vazodilatör olarak

etki eder (143). İn vitro çalışmalar bu vazodilatör mekanizmayı desteklerken, in vivo çalışmalar çelişkilidir; çünkü sağlıklı yetişkinlere fizyolojik dozlarda PTH infüzyonu HT (ve hiperkalsemi) ile sonuçlanmaktadır. Diğerleri, hem hiperparatiroidizme hem de HT'a sahip hastalarda norepinefrin seviyelerinde artışı ve kardiyovasküler reaktiviteyi artırılmış olarak tanımlamış ve paratiroidektomi sonrasında noradrenerjik fazın çözülmesini göstermiştir (263). PTH'nin HT'ye neden olma mekanizmalarından diğerleri arasında sonucunda oluşan hiperkalsemi, RAAS üzerinden amplifikasyon etkileri, artmış endotelin seviyeleri ve reaktif oksijen türlerinin üretimi bulunmaktadır (274,275). Klinik olarak gözlenen end-organ etkileri arasında arteriyel sertlik, endotelial sinyallere bağlı olmayan ve arteriyel medyada reaktivite ile ilişkili gibi görünen, artmış end diastolik hacim ve sol ventriküler hipertrofi bulunmaktadır (276-279).

Moleküler boyutta, PTH'nun vasküler düz kasındaki PTH/PTHrP reseptörüne bağlandığında cAMP aktive olur, kas içine geçen Ca düzeyleri düşer ve kas kasılmasında azalma meydana gelmektedir. Fakat araştırmalar uzun süreli PTH yüksekliği varlığında reseptör düzeyinde bir duyarsızlık oluştuğunu göstermektedir (280).

PEARS çalışmasında tedavi almayan 2.097 PHPT hastası 9 yıllık süreçte takip edilmiş olup genel popülasyona göre PHPT hastalarında artmış HT insidansı olduğunu ve artan PTH düzeylerinin artmış KVH morbidite ve mortalitesi ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (281).

4. Uluslararası Asemptomatik Primer Hiperparatiroidi Çalıştayı'nda KVH'ın progresyonunu önlemek amacıyla paratiroidektomi yapılması tıbbi tedavi ile karşılaştırıldığında kan basıncı ve yaşam kalitesi açısından herhangi bir fayda göstermemesi nedeniyle bu vakalarda cerrahi uygun görülmemiştir (236). Operasyon sonrası ciddi hastalığı olanların fayda gördüğü fakat hafif hastalığı olanlarda yaşam kalitesinde ve kan basıncı düzeyinde fayda sağlamadığı izlenmiştir (282).

## 2.5. Visfatin

Adipoz dokuların rolü, basitçe trigliserid formunda enerji depolamanın ana deposu olmaktan, endokrin bir bez ve esasen endokrin sistemin bir parçası haline gelmeye evrimleşmiştir. Bu, adipoz dokuların "adipokinler" veya "adipositokin" olarak bilinen hormon benzeri maddeler salgılamasından kaynaklanmaktadır (11). Adipokinler arasında kompleman faktörleri B, C3 ve D, haptoglobin, hepatosit büyüme faktörü, adiponektin, prostaglandin E2, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, lösemi inhibe edici faktör, makrofaj göç inhibe edici faktör, TNF ve daha birçok inflamatuvar mediatörler bulunmaktadır (12). Bu adipokinlerin konsantrasyonu, obezite ve tip 2 diyabet gibi bazı metabolik bozukluklarda (13,14), sepsis (15), HT ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler bozukluklarda (16–19) ve birçok diğer kardiyovaskülo-metabolik bozukluklarda değişebilir veya düzensizleşebilir. Metabolizma ile KVH arasındaki ilişki, rahimde başlar ve yetişkinliğe kadar devam eder (20).

Kemik iliği cDNA kütüphanesinden yeni bir sitokin benzeri aktiviteye sahip bir protein keşfedildi (21). Bu protein, fare pre-B hücrelerinden koloni oluşturmayı artırdığı için, PBEF olarak adlandırıldı (21). 2001 yılında, PBEF'e benzer bir diziye sahip olan nadV olarak bilinen bir gen, Haemophilus influenza ve Actinobacillus gibi Gram-negatif bakterilerin NAD bağımsız büyümesine izin vermek için keşfedildi (22). Bu, PBEF'in NAD biyosentezindeki olası temel rolüne ışık tuttu. 2002 yılında, PBEF'in, NAM ve 5-fosforibozil-1-pirofosfat denilen NAD biyosentezinin ara maddesi olan NMN sentezini katalize edebilen enzimatik özelliklere sahip bir protein olduğu belirlendi (23). Sonuç olarak, PBEF, NAMPT olarak yeniden adlandırıldı. NAMPT, dimerik bir tip 2 fosforiboziltransferazdır ve NAD biyosentezindeki rolü vurgulanmıştır (24). 2005 yılında, bir çalışma NAMPT veya PBEF'in, yalnızca visseral yağ tarafından salgılanan bir protein olduğunu bildirdi, bu nedenle visfatin olarak adlandırıldı (25). Günümüzde visfatin, PBEF ve NAMPT terimleri değişken olarak kullanılmaktadır.

### 2.5.1. Visfatin'in Doku Ekspresyonu

Klonlama teknikleri, visfatin'in kemik iliği, karaciğer, kaslar, kalp, plasenta, akciğer ve böbrek dokularında yaygın bir şekilde ifade edildiğini ve salgılandığını ortaya çıkardı (21). Karaciğer ve kaslar bu dokular arasında en yüksek miktarda ifade edilenlerdir. Özellikle karaciğerin tüm dokular arasında en yüksek miktarlarda olduğu ifade edilmiştir (21).

Visfatin/NAMPT'nin, yağ dokusu, karaciğer, kas ve bağışıklık hücrelerinde yaygın ifade edildiği bulundu (25-27). Ayrıca, diğer çalışmalar, visfatin'in özellikle mRNA ve protein düzeylerinde, miyokard hücrelerinde, özellikle kardiyomiyositlerde ve kardiyak fibroblastlarda benzer bir şekilde ifade edildiğini bildirdi (28). Ayrıca, visfatin, beyin nöronal hücrelerinde bulunur ve beyin hasarı (iskemi) sırasında belirgin bir artışla karakterizedir (29,30). Dolayısıyla, visfatin üretimi artık sadece visseral yağ ile sınırlı görülmemekte ve birçok diğer dokuda yaygın olarak salgılanması, bu dokuların fizyolojik süreçlerinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Visfatin'in hem sitokin benzeri ekstrinsik aktiviteye (PBEF) hem de enzimatik intrinsik aktiviteye (NAMPT) sahip olması, araştırmacıları kardiyovaskülo-metabolik bozuklukların fizyolojisi ve patofizyolojisi üzerinde olası belirleyici bir rolü araştırmaya yönlendirmiştir (31). Ayrıca, domuzlarda visfatin geninin yedi farklı organizma arasında yüksek oranda korunmuş olduğunu gösteren bir karşılaştırma yapılmıştır (27). Visfatin geninin çeşitli varyantları bildirilmiştir. Bu varyantlardan bazıları tüm hücrelerde bulunurken, diğerleri daha lokalize ve karaciğer ile testislerde bulunmaz (27). Bu, her bir varyantın belirli fonksiyonları işaret edebileceğini düşündürmektedir.

### **2.5.2. Fonksiyonel Roller**

Visfatin/NAMPT, farklı roller üstlenerek intrasellüler (iNAMPT) veya ekstrasellüler (eNAMPT) olarak rol alabilir (26,283).

#### **İntrasellüler Visfatin (iNAMPT)**

NAD'lar, NAD<sup>+</sup> ve NADP (NAD'ın fosforillenmiş formu) ile bunların sırasıyla indirgenmiş formları NADH ve NADPH'yi içeren piridin substratlarıdır. Bunlar, enerji metabolizmasında esas olan küçük molekül koenzimlerdir: NAD ve NADH oksidatif enerji açığa çıkaran süreçlerde (katabolik reaksiyonlar) ve NADPH ve NADP ise indirgeyici biyosentezde (anabolik reaksiyonlar), detoksifikasyon ve antioksidasyonda görev alırlar (284-288). NAD substratları, NAD bağımlı enzimler olarak bilinen birçok enzim için koenzim olarak hizmet eder. Bu enzimler, hücrel metabolik süreçler ile farklı epigenetik düzenleme mekanizmaları arasındaki etkileşimi sağlarlar. Bu, NAD'ı, düzenleyici ve fizyolojik

fonksiyonları olan bir anahtar güçlü bir substrat olarak ayırt eder (284-288). NAD<sup>+</sup> ve NADP, karbonhidratlar, proteinler, lipidler, kolesterol ve steroidler metabolizmasıyla ilgili birçok hücrel ve metabolik süreç için hayati öneme sahip koenzimler olarak kalır (285,286,288). NAD<sup>+</sup> özellikle karbonhidratlar, yağlar, proteinler ve alkol gibi diğer indirgeyici ajanların parçalanmasında (oksidasyon) daha fazla kullanılırken, NADPH öncelikle yağ asitleri ve kolesterol içeren sentetik yollarda kullanılır (285-288). İNAMPT'nin fonksiyonel rolleri aşağıda tartışılmış ve Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: İNAMPT Fonksiyonel Rolü

<b>NAD<sup>+</sup> Bağımlı Hücrel Sinyalizasyon</b>	<b>Fonksiyonel Sonuçlar</b>
Sirtuinler	Hücre bölünmesi Hücre farklılaşması Apopitozis Yaşam süresi İnflamasyon Hücre metabolizması
CD38/CD157	Ca sinyali
PARPs/MARTs	Hücre bölünmesi DNA onarımı Oksidatif strese karşı hücrel tepkiler Doğru gen ekspresyonu Transkripsiyonel ve post-translasyonel regülasyon

### **NAD Biyosentezinde İNAMPT'nin Rolü**

NAD biyosentezi, temel hücrel işlevde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (284-288). NAD biyosentezinin üç ana yolu vardır: (1) de novo sentezi: triptofandan başlayarak (kinürenin yolu), (2) kurtarma yolu: NAM'dan sentez, ve (3) Preiss-Handler yolu, nikotinik asit (NA) tarafından oluşturulmasını içerir (283,289,290). İntrasellüler visfatin formu olan İNAMPT, kurtarma yolunda yer alır (283,289,290). Kurtarma yolu, 5-fosforibozil-1-

pirofosfat'tan (veya muhtemelen nikotinamid ribozit: NR'ye) bir fosforibozil kısmının NAM'a transferini içerir ve bunun sonucunda NMN elde edilir. Bu reaksiyon, NAMPT adı verilen bir enzim tarafından katalize edilir ve bu da visfatinin bir formu olur (283,289,290). Ardından NMN, birkaç izoformda bulunan ve ATP gerektiren NMN adenil transferaz (NMNAT) enzimi tarafından son NAD'a dönüştürülebilir (283). İlginç bir şekilde, NAMPT, NAD kurtarma yolundaki hız sınırlayıcı basamaktır (31,291). Ne yazık ki, NAD kurtarma yolunun kullanımını veya devreye alınmasını belirleyen metabolik koşullar ve hücrel süreçler henüz net değildir.

Hücrel ve metabolik süreçler, NAD tüketen enzimlerin sürekli aktivitesini gerektirir. Bu, ökaryotik hücreleri, NAM kullanarak bir kurtarma yolundan NAD'ı yeniden sentezlemeye zorlar. Tıbbi anlamda, triptofanın veya niyasinin (20 mg'dan az) düşük miktarlarda alınımının, uygun NAD biyosentezi için temel gereksinimleri karşılamak için yeterli olduğu belirtilmelidir (289). NAMPT bağımlı kurtarma yolu, memelilerde NAD<sup>+</sup> sentezi için baskın bir yol olarak kalır (292). Özellikle, yaşlanma ve stres karşısında artan NAD<sup>+</sup> biyosentezi oranlarının çeşitli koruyucu rolleri olabileceğine dair artan kanıtlar bulunmaktadır, bu da visfatinin bu süreçleri düzenleme potansiyelini göstermektedir (293,294).

### **Visfatin ve NAD Bağımlı Enzimler**

Visfatin'in NAD<sup>+</sup> sentezini düzenleme yeteneği, visfatini sirtuinler, poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP'lar), CD38 ve CD157 gibi birkaç hücrel bileşenin baskın düzenleyicisi yapar (32,295).

### **Sirtuinler**

Sirtuinler, NAD bağımlı protein deasetilaz aktivitesine sahip bir grup enzimdir. Sirtuinler, ana metabolik süreçleri düzenleme ve yaşam süresine müdahale etme yetenekleri nedeniyle araştırmacıları cezbetmiştir (296). Sirtuinler, hücre içinde farklı lokalizasyon ve aktiviteye sahip olan yedi protein olan Sirtuin 1-7 ailesini oluşturur (296,297). Sirtuin 1 hem çekirdekte hem de sitoplazmada bulunurken, Sirtuin 2 sadece sitoplazmaya sınırlıdır ve Sirtuin 6 sadece çekirdekte bulunur (296,297). Sirtuinler 3-5 mitokondride bulunur ve Sirtuin 7 nükleolusta bulunur (296,297). Sirtuinler farklı aktiviteler gerçekleştirirler, örneğin deasetilasyon (Sirtuin 1-3) ve ADP-ribozilasyon (Sirtuin 4, 6) gibi (296). Sirtuinler ayrıca



glukoz ve lipid metabolizması gibi metabolik süreçlerin aracıları olarak da görev yaparlar (298-300). Ek olarak, sirtuinler apoptoz, inflamasyon, enerji harcanması, insülin duyarlılığı ve birçok diğer süreçle geniş kapsamlı etkiler ve ilişkiler gösterirler. Görünüşe göre, Sirtuin 1 etkilerinin bazılarını, hücre büyümesini, döngüsel ritmi, inflamasyonu ve hücre döngüsünü sırasıyla düzenleyen çeşitli transkripsiyon faktörleriyle etkileşim yoluyla uyarır (296-298).

## **PARPs/MARTs**

PARP'ler, hedef proteinlerin post-translasyonel modifikasyonunda ADP-riboz (ADPr) kısmının eklenmesiyle ilgili olan bir enzim ailesidir (301). Bunlar, bir poli(ADP-riboz) (PAR) veya bir mono (ADP-riboz) (MAR) üretilip üretilmediklerine bağlı olarak PAR polimeraz (PARP'ler) veya MAR transferaz (MART'lar) olarak var olabilirler (302). PARP'lerin fonksiyonel rolleri arasında hücre bölünmesi, transkripsiyonel ve post-translasyonel düzenleme yer alır (301,303,304). Hücre ölümünü ve sağkalımını düzenlemenin yanı sıra, PARP'lerin DNA tamiri ve ısı şoku proteinleri gibi çevresel ve metabolik oksidasyona karşı hücrel yanıtarda rol oynadığı gösterilmiştir (301,303-305). Ayrıca, PARP'lerin ökaryotik fizyoloji için kritik düzenleyiciler olduğu bulunmuştur (306). PARP'ler, hücre proliferasyonunun, DNA bütünlüğünün, uygun gen ekspresyonunun, hücre hareketliliğinin sürdürülmesinde kritik bir rol oynarlar ve bu nedenle hücre yaşamı için esastırlar (305,306). PARP'lerin reaksiyonlarını katalize etmek için NAD<sup>+</sup> substratlarını kullandığı göz önüne alındığında, visfatinin PARP'lerin etkilerinde önemli bir rol oynadığı ve visfatindeki herhangi bir düzensizliğin NAD seviyelerini etkileyebileceği ve dolayısıyla PARP'lerin düzenleyici rolünü etkileyebileceği sonucuna varmak çok da uzak değildir (301-303). Mekanik olarak, NAMPT inhibisyonunu takiben NAD<sup>+</sup> seviyelerindeki azalmanın Sirtuin 1'den ziyade PARP'ler tarafından modüle edildiği gösterilmiştir. Ayrıca, visfatinin hücre yaşamını PARP1 aktivasyonu yoluyla sürdürdüğü bulunmuştur (307). Özellikle PARP alfa, visfatinin karaciğer dokusundaki ifadesinin önemli bir düzenleyicisi olarak rapor edilmiştir (308). Bu da PARP'ler ile visfatin arasında karmaşık bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (309).

## **CD38 and CD157**

CD38, çoklu enzimatik fonksiyonlara sahip bir membran bağlı proteindir (310-312). Farklı memelilerde yaygın olarak ifade edilir (313,314). Ana enzimatik fonksiyonu, NAD'ın

hidrolizi olup, bu onu birincil bir memeli NADaz yapar (315). Katalitik fonksiyonları, iki farklı  $Ca^{2+}$  mobilizasyon sinyal maddesinin metabolizmasında rol alır: siklik ADP-riboz (cADPR) ve NA-ADP (315-321). CD38, NAD<sup>+</sup> seviyelerini düzenleyerek ana metabolik ve hücrel süreçleri düzenleyebilir (315). Hücrelerin plazma membranında bulunur ve mitokondriyal membranda intrasellüler olarak bulunabilir (322). Ek olarak, iç zar ve dış zarı içeren nükleer zarın iç kısmında yer aldığı rapor edilmiştir (323,324). Bu çalışmalarla uyumlu olarak, diğer çalışmalar yüksek CD38 seviyelerinin plazma membranında, nükleer membranda ve endoplazmik retikulum içinde intrasellüler olarak bulunduğunu ve hücre çekirdeklerinin içinde bulunduğunu rapor etmiştir (325,326). Daha da önemlisi, CD38'in hematopoetik hücrelerde özellikle çekirdekte konstitütif olarak ifade edildiği ve araştırmacıların nükleer  $Ca^{2+}$  ve NAD<sup>+</sup> seviyelerini koruma üzerinde düzenleyici bir rol önerdiği bulunmuştur (327,328).

CD157, kemik iliği stromal hücre antijeni-1 olarak bilinen başka bir yüzey antijenidir ve CD38 ile benzer şekilde ADP ribozil siklaz ve cADPR hidrolaz enzimatik aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir (329). CD38 ve homologu CD157, iki ana memeli NADaz olarak kabul edilir. NAD<sup>+</sup> seviyelerini düzenleme yetenekleri, visfatin ile olası bir ilişkiyi işaret etmektedir ki bu gelecek çalışmalarda daha fazla açığa çıkarılmalıdır (330).

### **Extracellular Visfatin (eNAMPT)**

Fizyolojik rolü belirsiz olma eğiliminde olsa da, visfatinin hücre dışı formu olan eNAMPT'nin bir sitokin olarak hareket ettiği bildirilmiştir. PBEF ve insülinomimetik bir adipokin (visfatin) pro-enflamatuar aracı ve diğer birçok fonksiyona ek olarak aktif enzimler olarak (15,25,26,31,331). eNAMPT'nin salgılanması için bir sinyal dizisinden yoksun olması, araştırmacıları eNAMPT'nin hücre lizisi nedeniyle veya hücre ölümünden sonra salınan visfatinin hücre içi formu olabileceği olasılığını düşünmeye sevk etmiştir (23,332,333). Bu, çeşitli hastalıklarda her yerde bulunmasını açıklayabilir. İlk etapta, eNAMPT'nin salgılanıp salgılanmadığı ya da sadece hücre lizisi ve hücre ölümünün bir sonucu olup olmadığı tartışmalıydı. Daha sonra, insan adipositlerinin klasik olmayan bir yolla eNAMPT ürettiği ve pozitif olarak salgıladığı bulunmuştur (26). Buna göre, araştırmacılar eNAMPT varlığının hücre lizisinin göstergesi olmadığını öne sürmüşlerdir (26). Bu nedenle, eNAMPT görünüşe göre hücre içi form olan iNAMPT'den farklıdır. Bu nedenle, eNAMPT'nin altında yatan

fizyolojik rolü aydınlatılmayı beklemektedir. eNAMPT'nin işlevsel rolleri Tablo 2'de özetlenmiş ve daha sonra tartışılmıştır.

Tablo 2: Hücre Dışı Visfatinin (Enampt) İşlevsel Rollerini

Fonksiyonel Rol	Olası Sonuçlar
PBEF	Murin pre-B-hücre koloni oluşumunu artırır SCF ve IL-7'yi yukarı doğru düzenler İnflamatuvar yollar: NF-κB, MAPK, PI3
Sitokin	Vasküler yeniden şekillenme: ↑ MCP-1, ↑ MMP, ↑ VEGF, ↑ FGF-2 İnsülin reseptörünü bağlar.
İnsülin-mimetik	İnsülin duyarlılığını ve glikoz düşürücü etkilerini artırır Glikoz alımını/taşınmasını artırır. Lipogenez

### PBEF Olarak Hareket Eden eNAMPT/Visfatin

PBEF, 1994 yılında keşfedilen ilk visfatin formudur (21). PBEF, pokeweed mitojeni (PWM) (*Phytolacca americana*'dan türetilen mitojen) ve daha da önemlisi sikloheksimid tarafından indüklenir (21). PBEF kemik iliği, karaciğer, kaslar, böbrek ve diğer birçok hücrede her yerde ekspresyona sahiptir (11). Ayrıca, kök hücre faktörü ve IL-7'nin etkilerini arttırmak için sinerjik olarak çalışarak murin pre-B-hücre koloni oluşumunu artırır (21). Başlangıçta, keşif anında, PBEF fitohemaglutinin - ve PWM ile aktive edilmiş periferik insan lenfositlerinde izole edilmiştir (21). B-hücresi gelişiminde rol oynayan çözünebilir bir faktör olduğu varsayılan bu faktöre PBEF adı verilmiştir (21). T-hücreleri (23), monositler (334), nötrofiller (335) ve

makrofajlar (336) dahil olmak üzere çeşitli bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu üzerine ifadesi yukarı doğru düzenlenir. Bu durum, salgılanan bir sitokin olarak PBEF'in olası bir immünolojik işlevsel rolüne işaret etmektedir.

### **eNAMPT/Visfatin Sitokin Olarak Görevi**

Visfatin ilk olarak PBEF olarak keşfedildiğinde, immün modüle edici bir sitokin olduğuna inanılıyordu (21). Periferik kan mononükleer hücrelerinde yaklaşık 50 farklı enflamatuar geni düzenlediği bildirilmiştir (31). Buna paralel olarak, visfatinin birçok enflamatuar aracı maddenin salınımını uyardığı kanıtlanmıştır (14,337). Ayrıca, monosit kemoatraktan protein 1 üretimini (338) ve matriks metaloproteinaz ekspresyonunu (339) indüklediği gösterilmiştir. Visfatin, NF- $\kappa$ B (14), mitojenle aktive olan protein kinaz ve fosfatidilinositol 3 kinaz gibi birçok enflamatuar yolun aktivasyonunda rol oynar (340). Visfatin ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) (341) ve fibroblast büyüme faktörü 2'yi (342) yukarı doğru düzenleyerek vasküler yeniden şekillenmeye aracılık eden bir sitokin olarak da hareket edebilir. Lökositlerde visfatin ile indüklenen sitokin üretimi ayrıca p38 mitojenle aktive olan protein kinaz ve NF- $\kappa$ B p65 sinyal yolları ile de ilişkilendirilmiştir (337). Bu nedenle, visfatinin immün modülasyonun ötesinde çok sayıda geniş kapsamlı işlevi olduğu açıktır.

### **İnsülinomimetik Adipokin Olarak Görev Yapan eNAMPT/Visfatin**

2005 yılında yapılan bir çalışmada, PBEF/NAMPT'nin visceral yağ tarafından salgılandığı keşfedilmiş ve bu nedenle visfatin olarak adlandırılmıştır (25). Visfatin/eNAMPT'nin hepatositlerde, miyositlerde ve adipositlerde insülin reseptörüne bağlanarak ve aktive ederek insülinomimetik etkiler ortaya çıkardığı gösterilmiştir (25). İnsüline benzer şekilde visfatin/eNAMPT glukoz düşürücü etki göstermiş ve glukoz taşınmasını ve lipogenezi arttırmıştır (25). Dahası, diyabetik farelerde insülin duyarlılığını artırmıştır (25). Ek olarak, yüksek kan glukoz seviyelerinin plazma PBEF/visfatin artışına yol açtığı ve bunun da insülin veya somatostatinin birlikte infüzyonuyla ortadan kalktığı gösterilmiştir (343). Bununla birlikte, bu verilerin bazılarının geri çekilmesiyle (344), visfatin/eNAMPT'nin eylemlerine aracılık etmede insülin reseptörlerinin katılımı tartışmalı hale gelmiştir. Bu doğrultuda, daha

sonra yapılan bir çalışma, iskelet kası glukoz taşınmasında visfatin/eNAMPT kaynaklı artışın klasik insülin sinyal yollarını içermediğini ortaya koymuştur (345).

### **2.5.3. Visfatinin Metabolik Hastalıklarla İlgisi**

Visfatin ve metabolik bozukluklar arasındaki olası ilişkileri öne süren birçok çalışma ortaya çıkmıştır. Aslında, bir meta-analiz visfatini diyabet, insülin direnci ve obezite dahil olmak üzere çeşitli metabolik bozukluklar için umut verici bir biyobelirteç olarak kabul etmiştir (35).

#### **Visfatin ve Diyabet**

Visfatin ile ilişkilendirilen ilk metabolik bozukluklardan biri diyabettir. Çeşitli çalışmalar visfatin seviyeleri ile gestasyonel (346), tip 1(347,348) ve tip 2 diabetes mellitus (347,349-352) arasında değişen çeşitli diyabet türleri arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Başka bir araştırma, ilerleyici B-hücresi bozulması ile dolaşımdaki visfatinin arttığını bildirmiştir (347). Buna karşın, diğer birçok çalışmada tam tersi bulgular elde edilmiş ve visfatin ile diyabet arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Bu bağlamda, gestasyonel (353)ve diğer diyabet türlerinde (354) düşük dolaşımdaki visfatin seviyeleri bulunmuştur. Ayrıca, bir çalışmada tip 2 diyabetik hastalar da dolaşımdaki visfatin düzeyleri arasında eşleştirilmiş sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (355). Ayrıca, diğer çalışmalarda dolaşımdaki visfatin ile insülin duyarlılığı veya glukoz toleransı arasında bir ilişki bulunmamıştır (352,356-359).

Visfatin, insülin reseptörü ile etkileşim yoluyla diyabet patogenezinde rol oynayabilir. Gerçekten de, insülin reseptörüne bağlanma yoluyla, rekombinant visfatinin tirozini ve insülin substrat-1 ve -2'yi fosforile ettiği ve böylece glukoz alımını arttırdığı bulunmuştur (25). İlginç bir şekilde, visfatinin insülin reseptörüne, farklı bir bağlanma bölgesinde de olsa, insülininkiyle karşılaştırılabilir bir afinite ile bağlandığı bulunmuştur (25). Bununla birlikte visfatin, insülininden 10 kat daha düşük bir molar konsantrasyonda dahi sinyal iletimini aktive edebilir (25). Benzer şekilde, visfatinin insan osteoblastlarında glukoz alımını arttırmak üzere insülin-mimetik etkileri de

gösterilmiştir (360). İlgili olarak, bu visfatin ile arttırılmış glukoz alımı SGBS pre-adipositlerinde de rapor edilmiştir (337). Bununla birlikte, visfatin konsantrasyonunun 100 ng/mL ila 2 µg/mL, pre-adipositlerde glikoz alımını daha fazla arttırmamıştır (337). Toplu olarak bu, diyet veya obezite kaynaklı diyabette visfatin için olası bir telafi edici rol olduğunu göstermektedir.

## **Visfatin ve Obezite**

Visfatin ile obezite arasındaki ilişkiyi inceleyen analizlerle ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalar, visfatin ile obezite arasında pozitif korelasyonlar olduğunu rapor etmiştir (351,353,354), diğerleri ise obez hastalarda düşük plazma visfatin seviyelerini göstermiştir (357,358). Ancak, bir kaynak visfatinin obezite yerine tip 2 diyabetle ilişkilendirildiğini belirtmiştir (355). Diğer taraftan, obez olmayan diyabetik olmayanlarda ve zayıf kontrollerde visfatin seviyeleri benzerken, obez tip 2 diyabetik hastalarda belirgin şekilde yükseldiği gözlenmiştir, bu da visfatinin obezite yerine tip 2 diyabetle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Öte yandan, dolaşımdaki visfatin seviyeleri ile diyabet, çeşitli obezite türleri (genelleştirilmiş, abdominal ve subkutan veya visseral), hatta dislipidemi gibi metabolik bozukluklar arasında herhangi bir ilişki belgelenmemiştir (354).

Obezite ile ilgili visfatin ve obezite arasındaki çelişkili verilere rağmen, bazı çalışmalar visfatinin obezite ile ilişkili yaralanmalarda olası rollerini rapor etmiştir. Enflamazom aktivasyonunun, yağ dokusu enflamasyonunun, insülin direncinin ve obeziteye bağlı metabolik hastalıkların patogenezinde merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir (361). Dahası, enflamazom aktivasyonunun birçok durumda adipokin tarafından sürüklendiği gösterilmiştir (361). Ayrıca, visfatinin obeziteye bağlı podosit yaralanmasını NOD-, LRR- ve pirin içeren protein 3 (NLRP3)-enflamazom aktivasyonu aracılığıyla iletebilme yeteneği de gösterilmiştir (362). Ek olarak, visfatinin obezitenin erken evrelerinde arteriyel enflamasyonu ve endotel disfonksiyonunu, bir NLRP3 enflamazom bağımlı endotel enflamatuar yanıt aracılığıyla iletebilme yeteneği de gösterilmiştir (363). Benzer şekilde, farelerde visfatinle indüklenen vasküler disfonksiyonun, NLRP3-enflamazom ve parakrin IL-1β aracılığıyla NAMPT bağımlı Toll-like reseptör 4 -aracılı bir yolla ilişkili olduğu gösterilmiştir (364). Başka bir çalışma, visfatin ile indüklenen endotel NLRP3-enflamazomlarının yüksek hareketlilik grubu kutu proteini 1 (HMGB1) üretimine neden olabileceğini bulmuştur (365). Sonuç olarak, HMGB1, parakrin ve otoakrin sinyalizasyon yoluyla endotelial arası bağlantıları bozabilir ve endotelde

parakrin ve otoakrin sinyalizasyon aracılığıyla endotelin parselüler geçirgenliğini artırabilir, bu da obezite gibi metabolik bozuklukların erken evresinde endotel yaralanmasına neden olabilir (365). Bu bulgular birlikte, NLRP3 enflamasyonunun, HMGB1'nin, toll-like reseptör 4 ün ve muhtemelen diğer bazı araçların, obezite ile ilişkili visfatin aracılı vasküler yaralanmaya karşı umut verici terapötik hedefler olarak hizmet edebileceğini önermektedir (365). Çok yeni bir makalede, visfatinin metabolik hastalık bağlamında potansiyel olarak önemli yeni bir rolü rapor edilmiştir.

Rapor, visfatinin preadipositlerde osteopontin, kollajen tip VI, MMP-2 ve MMP-9 gibi ekstrasellüler matriks (ECM) proteinlerini yükselttiğini göstermektedir (366). Dokuların fibrozisinde ECM proteininin belgelenmiş rolü göz önüne alındığında, yazarlar adipöz doku fibrozisi ile visfatin arasında bir olası bağlantıyı ve obeziteye bağlı fibrozis ve insülin direncini önermiştir (366).

## **Visfatin ve PCOS**

Polikistik over sendromu (PKOS), kadınlarda yaygın bir endokrin metabolik bozukluktur ve hiperandrojenizm, obezite, bozulmuş lipid metabolizması ve insülin direnci ile karakterizedir (367). Birçok çalışma, PKOS'lu kadınlarda visfatin/NAMPT plazma konsantrasyonlarının eşleştirilmiş kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (367-370), bu da PKOS patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir. Bu bağlamda, visfatin/NAMPT plazma konsantrasyonlarının glikoz seviyesi, insülin ve insülin direnci (367), VKİ ve log serbest androjen indeksi (371) ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir, ayrıca toplam kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, lipoprotein(a) (372) gibi birçok lipid profili parametresi ile de korele olduğu görülmüştür. Ayrıca, serum eNAMPT'nin serbest testosteron seviyeleri ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ve bu durumun PKOS patogenezinde visfatinin olası bir rolünü öne sürdüğü bulunmuştur (373). Dahası, visfatinin PKOS'lu hastalarda fibromusküler displazi (FMD) için bağımsız bir öngörücü olduğu bulunmuştur (373).

PKOS'ta endotel disfonksiyonunun patogenezinde visfatinin bir rolü olduğu öne sürülmüştür. Bunun visfatin ile ilişkili artan inflamasyondan kaynaklandığı düşünülmüştür. Gerçekten de, bildirilen çalışmalar visfatin seviyeleri ile pro-

enflamatuar belirteçler arasında bir korelasyon bulunmuştur. Örneğin, serum visfatin düzeyleri CRP ve beyaz kan hücresi düzeyleri ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir; ancak PKOS ile bir ilişki bulunamamıştır (374). Bu durum, visfatinin PKOS'lu kadınlarda olası bir pro-enflamatuar sitokin olarak hareket ettiğini ve bunun da visfatinin PKOS'ta endotelial disfonksiyona nasıl katkıda bulunduğunu açıklayabileceğini öne sürmeye sevk etmiştir (374). Mekanistik olarak visfatin, VEGF ve MMP-9 gibi pro-anjiyojenik faktörlerin ekspresyonunu indükleyerek PKOS'da endotel disfonksiyonuna aracılık edebilir (375). Bununla birlikte, visfatin, inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve PKOS arasındaki etkileşim hakkında araştırılması gereken çok şey vardır.

Visfatin ve insülin direnci arasında bir ilişki tespit edildiği için, metabolik hastalıkları olan kadınlarda da böyle bir ilişki olduğunu varsaymak cazip gelmiştir. İlginç bir şekilde, insülin direnci olan PKOS'lu kadınlarda daha yüksek plazma visfatin seviyeleri bildirilmiştir (370). Bu yükselmiş düzeyler, kontrol grubundaki benzer yaş ve VKİ sahip kadınlara göre PKOS hastalarında visfatinin insülin direncini aracılık etme olasılığını gösterebilir (370). Visfatinin hiperandrojenizm, obezite ve insülin direncine aracılık ederek PKOS patogenezinde rol oynayabileceğini öne sürmek cazip olsa da, diğer çalışmalarda visfatin seviyeleri ile PKOS arasında nedensel bir ilişkili olmadığı sonuçları göz ardı edilemez (374).

### **Klinik Çalışmalarda Visfatin**

Çeşitli metabolik bozukluklarda gözlenen plazma visfatin düzeylerindeki değişkenlikler, bu bozuklukların patogenezinde olası bir rol oynadığını gösterir ve dolayısıyla terapötik sonuçları vardır.

Bir randomize klinik çalışma, tip 2 diabetes mellitusta metformin uzatılmış salım ile metformin hemen salımının glisemik kontrol üzerindeki etkilerini incelemiştir (376). Metformin uzatılmış salımına randomize edilen hastalarda visfatin seviyelerinde artış gözlemlenmiştir (376). Başka bir çalışma, PKOS kadınlarında metformin uygulamasından sonra visfatin serum seviyelerinde bir azalma olduğunu göstermiştir (377).



Bu çalışmaların aksine, bir çalışma Tip 2 diabetes mellitusta yavaş salınımlı ve normal form metformine yanıt olarak gelişmiş glisemik kontrole rağmen serum visfatin seviyelerinde değişiklik olmadığını bildirmiştir (378). Benzer şekilde, bir klinik çalışmada Tip 2 diabetes mellitus hastalarında rosiglitazon veya metformin monoterapisi kullanıldığında visfatin seviyelerinde önemli bir değişiklik tespit edilmemiştir (379). Benzer şekilde, PKOS'lu kadınlar pioglitazon ile tedavi edildiğinde visfatin serum seviyelerinde herhangi bir değişiklik kaydedilmemiştir (380). Ek olarak, naif Tip 2 diabetes mellitusta (yeni tanı konmuş ve tedavi edilmemiş Tip 2 diabetes mellitusta) insülin duyarlılığı ve glisemik regülasyonda iyileşme olmasına rağmen pioglitazon veya metformin tedavisine yanıt olarak visfatin plazma seviyelerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (381).

Birçok insan çalışması artık metabolik hastalıklar araştırılırken visfatin seviyelerine daha fazla dikkat etmektedir. Örneğin, L-karnitin takviyesinin Tip 2 diabetes mellitusta glikoz oksidasyonu ve insülin direnci belirteçleri üzerindeki etkisini araştıran birçok çalışma visfatin seviyelerini önemli bir parametre olarak ele almıştır. Gerçekten de, L- karnitin bir Tip 2 diabetes mellitus rejimi ile birleştirildiğinde birçok çalışmada adipokin visfatin seviyelerini düşürdüğü bulunmuştur. Bir çalışmada, glimepiride L- karnitin eklenmesinin Tip 2 diabetes mellitus hastalarında visfatin seviyelerini düşürdüğü bulunmuştur (382). Orlistat ve L- karnitin ile tedavi edilen obez diyabetik hastalarda (383) ve sibutramin ve L- karnitin ile tedavi edilen diyabetik hastalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (384).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran PHPT tanısı sebebiyle takip altına alınmış 18 yaşından büyük gönüllü 43 hasta ve dahiliye polikliniğine başvurmuş herhangi bir kronik hastalığı tespit edilmemiş, 18 yaşından büyük ve aşağıda belirtilen dışlanma kriterlerine uygun olan gönüllü 44 sağlıklı kişi dahil edildi.

#### **Dışlama kriterleri:**

- 18 yaşın altında olmak
- Bilinen Tip 2 diyabetes mellitus, HT, karaciğer yetmezliği, romatolojik hastalık gibi kronik hastalıklara sahip olmak
- Glomerüler filtrasyon hızının  $<60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olması
- Aktif malignite
- Hipertiroidi
- Osteoporoz öyküsü olması veya hormon replasman tedavisi almış olmak
- Gebelik

Çalışmamıza seçilmiş olan ve kontrol grubunu oluşturan kişiler 18 yaşından büyük ve yukarıda belirtilen dışlama kriterlerine ek olarak PHPT öyküsü bulunmayan hastalardan oluşmaktaydı. Bu çalışma Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13.09.2023 tarihli 2023-87 sayılı karar ile onaylanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirildi. Çalışmaya katılan kişilere “bilgilendirilmiş gönüllü onam formu” imzalatıldı.

PHPT hasta grubu ve kontrol grubunun cinsiyet, VKİ, yaş, kan basıncı ölçümleri, bel çevresi ve kalça çevresi kaydedildi. VKİ, ağırlık/boy<sup>2</sup> olarak (kg/m<sup>2</sup>) hesaplandı. Bel çevresi (cm) ölçümü superior iliak kristalar hizasından yapıldı. Kalça çevresi (cm) ise önde simfizis pubis seviyesinde ve arkadan kalça kaslarının maksimal çıkıntı seviyesi olarak ölçüldü.

Çalışmaya katılan hastaların poliklinik değerlendirmeleri sırasında rutin olarak hastalardan bakılan; açlık plazma glukozu, kreatinin, alanin aminotransaminaz (ALT), Ca, 25-(OH) vitamin D, fosfor, ALP, PTH, total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol

ve TSH değerleri kaydedildi. Serum visfatin seviyelerinin belirlenebilmesi için hastalardan serum örnekleri alınarak saklandı. Çalışmaya katılan tüm hastaların USG eşliğinde karotis intima media kalınlıkları (KİMK) ölçüldü.

### **3.1. Visfatin**

Kan örnekleri alındıktan sonra 20 dk içerisinde 4000 rpm'de 10 dakika süre boyunca santrifüj edilerek alınan örneklerin serum ve plazmaları ayrıldı ve çalışma için 2-5 cc serum, 2 farklı eppendorf tüpüne alındı. Elde edilen örnekler -80° C'de saklandı. Hedeflenen hasta sayılarına ulaştıktan sonra, -80 derecede toplanan kanlar aşamalı olarak sıcaklıkları arttırılarak, +4 dereceye kadar çözdürüldü. Sonrasında serum visfatin düzeyi Human Visfatin ELISA kiti (Katalog no: SEA638Hu HUMAN VF (Visfatin) ELİSA kiti) ile BİO-TEK marka cihazında spektrofotometrik microelisa yöntemiyle ölçüldü. Uygunluğu teyit edilip kaydedildi. Elde edilen sonuçlar ng/ml olarak parametrelendirildi. Kitin en düşük konsantrasyon değeri olan 0,064 ng/ml' in altındaki değerler negatif olarak sonuç vermiştir. Bu değerler sıfır olarak kabul edilmiştir.

### **3.2. Karotis İntima Media Kalınlığı**

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların ilk muayene sırasında B-Mod USG cihazı kullanılarak ana karotis arterden KİMK ölçümleri aynı kişi tarafından yapıldı. KİMK ölçümü için hastalar öncelikle sırtüstü pozisyonda yatırıldıktan sonra, bilateral ana karotis arter ayrımının 1 cm proksimalinden üç kez ölçüm yapıldı ve bunların ortalaması alındı. Yapılan ölçümlerde gözlenen plaklar var ise bunlar ölçüme dahil edildi. Elde edilen veriler kaydedildi.

### **3.3. Kardiyovasküler Risk ve Framingham Risk Skoru**

Framingham risk skoru yaş, cinsiyet, toplam ve HDL kolesterol düzeyleri, sistolik kan basıncı, sigara içme durumu, diyabet varlığı ve HT tedavisi hakkındaki bilgileri kullanır. Framingham risk skoru, 10 yıl içinde koroner kalp hastalığı gelişme riskini tahmin etmektedir (9). Framingham risk skoru cinsiyete göre skrolama sistemi farklıdır. Bu sebeple erkek ve kadın için ayrı ayrı skrolama mevcuttur. Sistolik kan basıncı, yaş, antihipertansif tedavi altında olmak,

sigara kullanımı, total kolesterol, HDL kolesterol düzeyi gibi parametreler ile <https://www.mdcalc.com/framingham-risk-scorehard-coronary-heart-disease> internet sitesi kullanılarak katılımcıların on yıllık KVH riski hesaplandı.

### **3.4. İstatistik**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS Version 21 (Statistical Package for Social Sciences) kullanıldı. Demografik veriler, sayısal değişkenler için normal dağılım gösterenler için ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ortanca (çeyreklik) olarak belirtildi. Kategorik değişkenler için ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler için normallik testi Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. İkili grup karşılaştırılmalarında normal dağılım gösteren sayısal veriler için Student-T testi, kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal verilerin kıyaslaması için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışmada kullanılan laboratuvar parametrelerinin korelasyonu için Pearson korelasyon testiyle yapıldı. Receiver operating characteristics (ROC) analizi, visfatin için en iyi kesme değerini belirlemede kullanıldı. P değeri  $<0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmamıza, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran PHPT tanısı sebebiyle takip altına alınmış 18 yaşından büyük gönüllü 43 hasta ve dahiliye polikliniğine başvurmuş herhangi bir kronik hastalığı tespit edilmemiş, 18 yaşından büyük gönüllü 44 sağlıklı kişi dahil edildi.

Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubundaki hastaların demografik ve laboratuvar bulguları incelendi. Bu amaçla hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, VKİ, açlık plazma glukozu, üre, kreatinin, Ca, albümin, fosfor, ALP, klor, klor/fosfor oranı, PTH, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TSH düzeyleri değerlendirildi ve gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Benzer şekilde her iki gruptaki serum visfatin düzeyleri ve ultrasonografik olarak KİMK ölçümü değerlendirildi. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve hastaların demografik, laboratuvar bulguları ile istatistiksel değerleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Hasta grubunun 40 'ı (%93) kadın, 3'ü (%7) erkek; kontrol grubunun 41'i (%93,2) kadın, 3'ü (%6,8) erkekti (p:1,000). Hasta ve kontrol grupları genel özellikler açısından karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımının benzer olduğu görüldü. Tüm hasta grubunun ortalama yaşı 51,08 idi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Hasta grubunda VKİ  $31,04 \pm 5,59$  kg/m<sup>2</sup>; kontrol grubunda ise  $25,03 \pm 2,96$  kg/m<sup>2</sup> olarak bulundu. VKİ açısından iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu (p < 0,001). Kan basıncı açısından anlamlı fark bulunmadı.

Laboratuvar verilerine bakıldığında açlık plazma glukozu PHPT grubunda  $97,63 \pm 13,39$  iken kontrol grubunda ise  $87,37 \pm 16,43$  olarak saptandı. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu (p:0,001).

PHPT grubunda fosfor düzeyi  $2,81 \pm 0,53$  kontrol grubunda ise  $3,62 \pm 0,48$  olarak saptandı. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu (p<0,001).

Düzeltilmiş Ca düzeyleri açısından PHPT grubu ve kontrol grubu kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,001$ ).

Her iki grup arasında klor/fosfor oranı, ALP, PTH düzeyleri kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı fark saptandı (sırayla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ).

PHPT grubunda KİMK  $0,143\pm0,01$  kontrol grubunda ise  $0,08\pm0,02$  olarak saptandı. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ( $p <0,001$ ).

PHPT grubunda visfatin düzeyi  $22,13\pm39,54$  kontrol grubunda ise  $45,57\pm51,14$  olarak saptandı. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ( $p=0,019$ ). Visfatin düzeyinin PHPT hasta grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırılması grafik olarak Şekil 2'de gösterilmiştir.

İki grup arasındaki karşılaştırmada glomerüler filtrasyon hızı, TSH, vitamin D, total kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL düzeyi ise arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

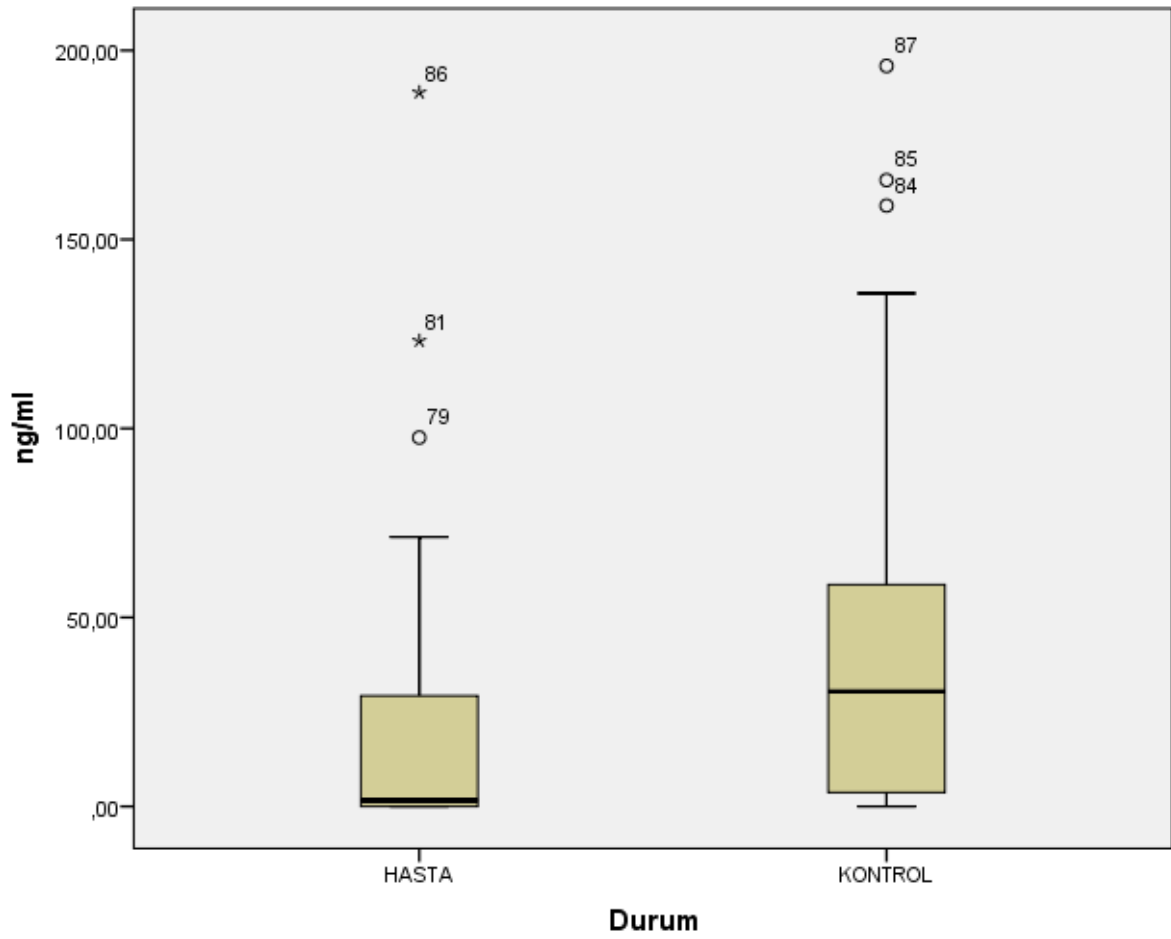
Tablo 3: Çalışmaya Dahil Edilenlerin Demografik ve Metabolik Özellikleri

		Sağlıklı Grup (n=44)	Hiperparatiroidi Grubu (n=43)	p değeri
Yaş, yıl		50,7±7,04	51,47±10,62	0,695
Cinsiyet	Kadın	41(%50,6)	40(%49,3)	
	Erkek	3(%50)	3(%50)	
Boy, cm		163,30±6,99	158,3±6,55	<b>0,001</b>
Kilo, kg		66,5±7,38	77,61±13,65	<b>&lt;0,001</b>
VKİ, kg/m <sup>2</sup>		25,03±2,96	31,04±5,59	<b>&lt;0,001</b>
Sigara	Yok	26(%44,8)	32(%55,1)	0,173
	Var	18(%62)	11(%38)	
KİMK, mm		0,08±0,02	0,143±0,01	<b>&lt;0,001</b>
Sistolik Kan Basıncı (mmhg)		120(110-133,75)	120(120-130)	0,357
Diastolik Kan Basıncı (mmhg)		70(70-80)	70(70-80)	0,128
APG, mg/dl		87,37±16,43	97,63±13,39	<b>0,001</b>
GFR, ml/dk/1,73 m <sup>2</sup>		99,86±12,771	105,76±15,13	0,053
ALT, U/l		17 (13-20,75)	20 (15-26)	<b>0,048</b>
Total kolesterol, mg/dl		197,72±28,33	204,60±47,54	0,417
Trigliserit, mg/dl		133,38±68,7	144,56±67,59	0,447
HDL kolesterol, mg/dl		57,89±9,91	54,25±14,63	0,18
LDL kolesterol, mg/dl		114,23±24,01	117,51±30,69	0,58
Ca, mg/dl		9,57±0,33	11,21±0,72	<b>&lt;0,001</b>
Fosfor, mg/dl		3,625±0,487	2,81±0,53	<b>&lt;0,001</b>
Klor, mmol/l		105,07±2,386	106±2,69	0,091
Klor/Fosfor		29,14 (26,43-31,5)	36,78 (33,12-44)	<b>&lt;0,001</b>
ALP, U/l		74 (59-86)	97 (73-123)	<b>&lt;0,001</b>
Vitamin D, ng/ml		15,5(10,25-26)	12(7-22)	0,055
PTH, pq/ml		41 (32-53)	122 (108,44-10,8)	<b>&lt;0,001</b>
TSH, mU/l		2,06±1,408	1,87±0,96	0,455
Visfatin, ng/ml		45,57±51,14	22,13±39,54	<b>0,019</b>

VKİ: vücut kitle indeksi, KİMK: karotis intima media kalınlığı, APG: açlık plazma glukozu, GFR: glomerüler filtrasyon hızı, ALT: alanin aminotransferaz, Ca: kalsiyum, ALP: alkale fosfataz, PTH: parathormon, TSH: Tiroid uyarıcı hormon

Numerik değişkenlerden normal dağılım gösteren veriler ortalama± standart sapma, normal dağılım göstermeyenler medyan(çeyreklik) şeklinde gösterilmiştir.

Osteoporoz olan ve olmayanlarda serum visfatin düzeyleri kıyaslandığında laboratuvar parametrelerinde gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Visfatin düzeyi osteoporoz olanlarda  $19,03+47,01$  iken osteoporoz olmayanlarda  $24,16+34,67$  saptandı ( $p:0,219$ ). Bu kıyaslamada anlamlı fark çıkan tek parametre yaş olup osteoporoz olanlar daha yaşlı idi. Osteoporoz olmayanlarda  $49,5$  ( $41-55,5$ ), osteoporoz olanlarda  $57$  ( $49,5-65,5$ ) olarak saptandı ( $p:0,034$ ).



Şekil 2: Visfatin düzeyinin PHPT hasta grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırılması



Çalışmaya dahil edilen PHPT grubundaki hastaların demografik, laboratuvar verileri ve metabolik risk faktörleri ile visfatin düzeyi arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile analiz edildi (Tablo 4).

Tablo 4: Visfatin Düzeyi ile Diğer Klinik Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

	Total (n=87)		Hiperparatiroidi Grubu (n=43)	
	r katsayısı	p değeri	r katsayısı	p değeri
Yaş	0,028	0,790	0,052	0,738
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	-0,750	0,490	0,040	0,796
KİMK, mm	-0,191	0,070	0,108	0,484
GFR, ml/dk/1,73 m <sup>2</sup>	-0,148	0,180	-0,196	0,201
Düzeltilmiş Ca, mg/dl	-0,222	<b>0,039*</b>	-0,119	0,442
ALP, U/l	-0,098	0,404	0,101	0,515
Vitamin D, ng/ml	-0,002	0,984	-0,162	0,294
PTH, pq/ml	-0,195	0,070	-0,034	0,828

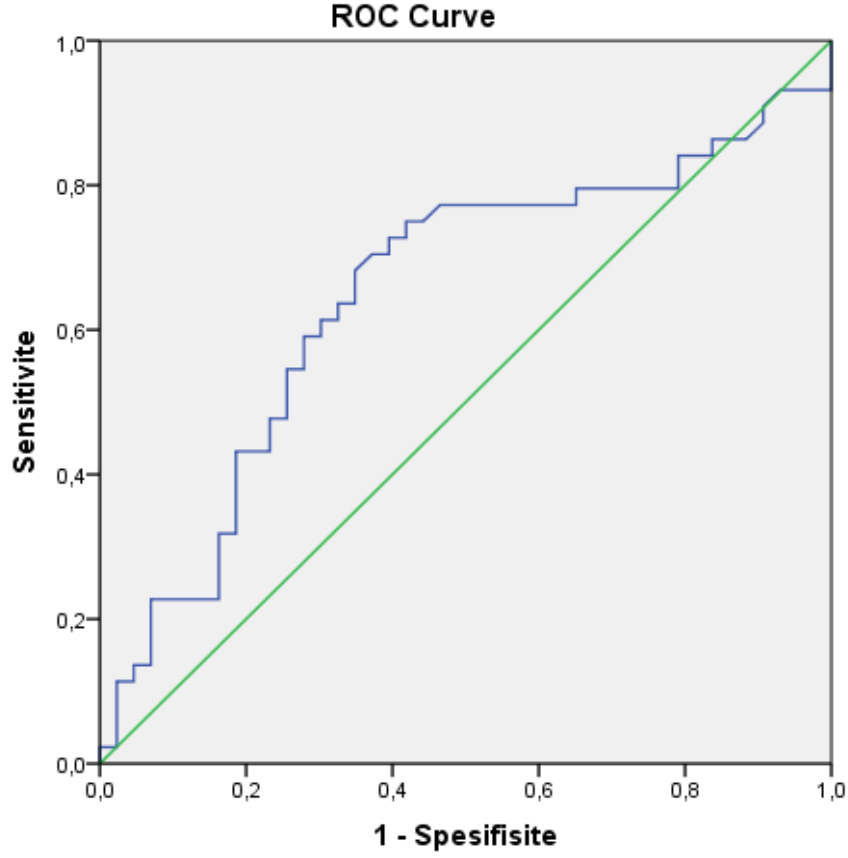
VKİ: vücut kitle indeksi, KİMK: karotis intima media kalınlığı, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, Ca: kalsiyum, ALP: alkalen fosfataz, PTH: parathormon

Her iki grupta da düzeltilmiş Ca düzeyi arttıkça visfatin düzeyinin azaldığı tesbit edildi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,04). Ancak yalnız PHPT olan hastalarda bakıldığında Ca seviyesi ile visfatin arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

PTH arttıkça visfatin düzeyinin azaldığı tesbit edildi. Ancak p değeri 0,07 olması nedeniyle anlamlı kabul edilmedi.

Visfatin düşüklüğü hiperparatiroidi ilişkisi için ROC analiz yapıldı (Şekil 3). AUC:0,672 (%95 CI: 0,558-0,787), (p:0,006). Buna göre visfatin düzeyi 11,52 kabul

edildiğinde bu değerin altında bulunan visfatin değerlerinde PHPT tanısı için sensitivitesi %70,5, spesifite %65,1 olarak bulundu.



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 3: PHPT yi Göstermede Visfatinin ROC Analizi

Ayrıca kardiyovasküler mortalite göstergelerinden olan Framingham Kardiyovasküler risk skoruna göre % 0-4 arası düşük risk % 5 üzeri ise yüksek riskli kabul edildi. Buna göre kontrol grubunda düşük riskli olan grupta visfatin 6,70 (0-22,27) iken; yüksek riskli grupta ise 58,69 (41,66-115,22) olarak saptandı. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ). PHPT hasta grubunda ise yüksek riskli grupta visfatin 58,69 (41,66-115,22), düşük riskli grupta ise 1,40 (0-16,5) olarak bulundu. Hasta grubunda ise Framingham risk skoru ile visfatin düzeyi arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ( $p: 0,610$ ).

## 5. TARTIŞMA

Vaka-kontrol çalışmamızda serum visfatin düzeylerinin PHPT tanısı almış olan hastalar ile dışlama kriterlerine uyan herhangi bir komorbiditesi olmayan sağlıklı kontrol grubu arasında çeşitli biyokimyasal ve antropometrik ölçümlerle kıyaslandı. Açlık plazma glukoza, GFR, total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol gibi çeşitli biyokimyasal parametrelerle; boy, kilo, VKİ gibi antropometrik bulgular, KİMK ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmaya 18 yaş üstü 43 PHPT tanılı hasta ile herhangi bir hastalığı bulunmayan 44 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Elde edilen bulgular biyokimyasal parametreler, antropometrik ölçümler ve serum visfatin değerleri birbiri ile kıyaslanmıştır. Serum visfatin seviyesi normal referans aralığı ile ilgili net veriler bulunmamakla beraber tayininde kullanılan immunolojik yöntem, etnik grup ve ırka göre farklı seviyelerde olduğunu ifade eden çalışmalar mevcuttur. Körner ve ark'nın yaptığı çalışmada visfatin seviyesini saptamada enzimimmünoassay (EIA , Phoenix 80 Europe GmbH, Karlsruhe, Almanya), radyoimmünoassay (RIA, Phoenix) ve enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA 33 AdipoGen, Kore) kullanılmıştır. Temin edilebilen bu üç immünoassay içinde ELISA yöntemi en duyarlı olarak tespit edilmiştir (385). Çalışmamızda serum visfatin seviyesini tespit edebilmek için ELISA yöntemi kullanılmıştır.

En sık 3. endokrinolojik hastalık olan PHPT, poliklinik hastalarında hiperkalseminin en sık nedenidir (63). Prevelansı %0,1 ile %1 arasında değişmektedir (1). PHPT hastalarında sıklıkla asemptomatik bir klinik ile karşımıza gelir. Semptomatik hastalıkta ise en sık böbrek ve iskelet sistemi tutulumuna bağlı oluşan klinik belirti ve bulgular görülmektedir (5). Bu bulguların dışında nöromusküler belirtiler, nöropsikiyatrik bulgular, kardiyovasküler sistem bulguları, gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı gelişen bulgular görülebilmektedir. PHPT'nin obezite, HT, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi, diyabetes mellitus gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi olduğu bilinmektedir (6). Hiperkalsemik PHPT'nin ise yukarıda sayılan risk faktörlerine ek olarak kardiyovasküler sistemde vasküler / kapak kalsifikasyonları, aritmi, endotel disfonksiyonu, ventriküler hipertrofi bulgularına sebep olabilmektedir. Bu nedenle PHPT hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranının artması olasıdır (7).

KVH gelişimi için predispozan olarak tanımlanan geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörleri mevcuttur. Bunlar arasında; dislipidemi, obezite, diyabet, HT, bozulmuş glukoz toleransı gibi geleneksel risk faktörleri ile PHPT'nin ilişkili olduğu bilinmektedir (6). Dünya'da ölüm nedenleri arasında en sık KVH gelmektedir (386). Bu nedenle erken teşhis ve tedavi önem arz etmektedir. Özellikle aterosklerozun erken dönemde tesbit edilip tedavi edilmesi önemlidir. Aksi takdirde ölümcül sonuçlara yol açabilmektedir.

Bu çalışmamızda PHPT hastalarında normal sağlıklı bireylere kıyasla kardiyovasküler riskin belirlenmesinde visfatin düzeyinin bir öngörü sağlaması açısından belirteç olarak kullanılabilirliğini araştırdık. Ancak çalışmamızda serum visfatin düzeyinin primer hiperparatiroidi hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Çalışmanın planlaması yapılırken literatür gözden geçirilmiş ve PHPT hastalarında kardiyovasküler risk belirteci olarak visfatin düzeyi kullanımını araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu konuda çalışmamız literatürde bir ilk durumunda olup anlamlı düzeyde PHPT hastalarında visfatin düzeyinin düştüğü gözlenmiştir. Visfatin KVH riski için bilinen bir belirteç olmasına ve PHPT'de KVH riski arttığı için PHPT'de visfatin seviyesinde artış beklenebilir. Fakat çalışmamızda tam tersi sonuç elde edilmiştir. Dahası kontrol grubunda visfatin KVH için risk belirteci olarak saptanmış olmasına rağmen benzer ilişki PHPT hastalarında gözlenmemiştir. Bu da bize PHPT hastalarında farklı bir mekanizma ile visfatin seviyesinde düşme olduğunu düşündürmüştür. Daha ileri çalışmalarda bu konunun daha ayrıntılı olarak çalışılmasına ihtiyaç vardır.

Serum visfatin düzeyinin KVH risk artışı belirteçlerinden olan KİMK ve Framingham Kardiyovasküler risk skoru ile kıyaslandı. Framingham kardiyovasküler risk skoru %0-4 arasında olanlar düşük riskli olarak kabul edilirken; %5 ve üzerinde olanlar yüksek riskli olarak kabul edildi. Sağlıklı grupta KVH risk artışını ön görmeye visfatin düzeyi fayda sağlarken PHPT grubunda ise anlamlı bulunmadı.

Visfatin, visseral yağlarda bol miktarda eksprese edilen bir adipokindir. İnsülinomimetik etkiler ortaya çıkarır ve sonuç olarak plazma seviyesi obezite, diabetes mellitus ve PKOS dahil olmak üzere birçok metabolik hastalıkla yakından ilişkilidir. Metabolik hastalıkların çoğunun önemli risk faktörleri olduğu ve KVH kaynaklanan morbidite ve mortalitenin artmasına katkıda bulunduğu göz önüne alındığında, visfatinin

kardiyovasküler-metabolik bozukluklardaki anlamı ve terapötik hedef potansiyelleri açısından daha fazla araştırılması gerekmektedir (387,388). Obezitenin dünya genelinde hızla arttığı bir gerçektir (389). Benzer şekilde, karın obezitesi, insülin direnci, dislipidemi ve HT gibi KVH risk faktörlerinin bir kümelenmesi olan MetS, artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (390,391). Adipokinler arasında kompleman faktörleri B, C3 ve D, haptoglobin, hepatosit büyüme faktörü, adiponektin, prostaglandin E2, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, lösemi inhibe edici faktör, makrofaj göç inhibe edici faktör, TNF ve daha birçok inflamatuvar mediatörler bulunmaktadır. Bu adipokinlerin konsantrasyonu, obezite ve tip 2 diyabet gibi bazı metabolik bozukluklarda (13,14), sepsis (15), HT ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler bozukluklarda (16–19) ve birçok diğer kardiyovaskülo-metabolik bozukluklarda değişebilir veya düzensizleşebilir. En son tanımlanan adipokinlerden biri visfatin'dir. Başlangıçta pre-B hücre koloni arttırıcı faktör-1 (PBEF) olarak bilinir. Visfatin, insülin reseptörü üzerinde bir insülin benzeri olarak işlev görerek insülin-mimetik eylemler sergiler. İlginç bir şekilde, visfatin aynı zamanda nötrofiller ve makrofajlar gibi bağışıklık hücreleri tarafından üretilir, insan lökositlerinde IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve özellikle IL-6'nın ifadesini indükler ve bu nedenle yeni bir proinflamatuvar adipokin olarak kabul edilebilir. Bazı çalışmalar, visfatinin instabil aterosklerotik lezyonlardaki köpük hücre makrofajlarına lokalize olduğunu öne sürmektedir, bu da plak destabilizasyonunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Başka bir çalışma, tip 2 diyabet mellituslu hastalarda visfatinin akıma bağlı damar genişlemesi ile negatif bir ilişkisi olduğunu göstermiştir, bu da visfatinin endotel disfonksiyonunda rol oynayabileceğini göstermektedir. Artmış visfatin seviyeleri ile aterosklerotik plaklar arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (392,393). Bizim çalışmamızda da PHPT olmayan hastalarda Framingham kardiyovasküler risk skoru yüksek olanlarda daha yüksek visfatin düzeyi tespit edilmiş olup literatürü desteklemektedir.

Ateroskleroz, lipidlerin, ECM'nin ve aktive olmuş vasküler düz kas hücrelerinin arter duvarında biriktiği, sonucunda aterosklerotik plak büyümesinin meydana geldiği bir ilerleyici bir hastalıktır. Son araştırmalar, bu süreçte inflamasyonun önemli bir rol oynadığını göstermektedir (394). Bu nedenle, bağışıklık hücreleri erken aterosklerotik plakları domine eder, etki molekülleri lezyonların ilerlemesini hızlandırır ve inflamasyonun aktive edilmesi, akut koroner sendromlar, geçici iskemik ataklar ve inme gibi çeşitli akut iskemik olaylara neden olabilir (395). Ancak, inflamatuvar mediatörlerin aterosklerotik süreçteki katılımı geniş bir şekilde kabul edilmiş olsa da, farklı bileşenlerin tanımlanması, ayrıca bunların göreceli önemi

belirsizdir. Özellikle inflamasyonun, asemptomatik fibroatromatöz plaktan duyarlı ve semptomatik bir lezyona geçişi nasıl teşvik edebileceği tam olarak anlaşılmamıştır. Biyoaktif maddelerin, büyüme faktörleri ve sitokinler dahil olmak üzere, adipokinler adı verilen maddelerin yağ dokusunda üretildiğini ve salgılandığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (396). Bu araştırmalar, bu mediatörlerin aterogenezde sadece lipid ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesi yoluyla değil, aynı zamanda aterosklerozun inflamatuvar yönünü modüle ederek bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir (397). Adipokinlerin ayrıca aterosklerotik plaklarda ifade edildiği ve bu mediatörlerin aterosklerotik lezyonlar üzerinde lokal ve endokrin etkilerini düşündürdüğü bulunmuştur (398,399). Bununla birlikte, birçok çalışma adipokinlerin aterogenezde bir rol oynayabileceğini öne sürse de, bu maddelerin plak de-stabilizasyonundaki rolü henüz net değildir. En son tanımlanan adipokinlerden biri, başlangıçta pre-B hücre koloni artırıcı faktör-1 olarak tanımlanan visfatin'dir. Visfatin'in, özellikle visseral yağ dokusunda üretildiği ve insülin benzeri etkilere sahip olduğu görülmektedir (25). İlginç bir şekilde, visfatin'in aynı zamanda bağışıklık hücreleri tarafından (örneğin nötrofiller ve makrofajlar) üretildiği gösterilmiş ve hayvan çalışmaları bu adipokinin septisemi sırasında akciğer inflamasyonunda bir rol oynayabileceğini öne sürmüştür (21,400). Ancak, şu anda visfatin'in insanlardaki patofizyolojik rolü büyük ölçüde bilinmemektedir. Bir tarama deneyinde, yüksek yoğunluklu oligonükleotidleri kullanarak aterosklerotik karotid plaklarında asemptomatik ve semptomatik hastalardan farklı şekilde düzenlenmiş olabilecek genleri belirlemek için kullanıldı. Bu deney, visfatin'in semptomatik lezyonlarda belirgin bir şekilde arttığı bir gen olarak belirlendi. Akut miyokard enfarktüsü hastalarda visfatin seviyeleri ile kararsız aterosklerotik lezyonlar arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (396).

Visfatin insan kemik iliğinde yüksek düzeyde transkribe edilmektedir, bu da kemik homeostazıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (86). Aslında, bu genin belirli genetik varyasyonlarının değişmiş iskelet büyümesi ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir (387). Yaşlanmanın osteoporoz gelişimi için önemli bir faktör olduğu göz önüne alındığında, visfatin inhibisyonunun genç sıçanların kemik iliğinden türetilmiş mezenkimal kök hücrelerinde yaşlanmaya neden olduğu, aksine aşırı ifadesinin yaşlı sıçanlarda kök hücre yaşlanmasını azalttığı gösterilmiştir (388). Bu nedenle, visfatin kemik fizyolojisi ve patolojisi bağlamında geniş bir şekilde araştırılmıştır (401-405). Visfatin dolaşımdaki seviyeleri ile KMY arasında bir ilişki gözlemlenmemiştir. Ayrıca, postmenopozal kadınlarda yapılan başka bir çalışmada, visfatin serum seviyelerinin KMY ile anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığı bulunmuştur (406).

Benzer şekilde, düzenli fiziksel egzersize bağı KMY'deki farklılıkların visfatin serum seviyelerindeki değişikliklerle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (407). Bizim çalışmamızda da osteoporoz ile serum visfatin düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır.

Dahil edilen tüm katılımcıların metabolik ve antropometrik parametreleriyle visfatin seviyesi arasındaki ilişki incelendiğinde; boy, cinsiyet, kilo, yaş, VKİ, HT varlığı, sistolik ve diyastolik kan basınçları, sigara kullanımı, KİMK ile serum visfatin seviyesi arasında korelasyon saptanmamıştır. Literatür tarandığında bu parametrelerle korelasyon saptanan çalışmalar olduğu gibi bizim çalışmamızda ki gibi korelasyon tespit edilmeyen çalışmalarda mevcuttur. Filippatos ve ark.'nın yaptığı çalışmada plazma visfatin seviyeleri, MetS tanısı alan hastalarda, bu sendromun kriterlerini karşılamayan bireylerden daha yüksekti (408). Visfatin konsantrasyonları, MetS bileşen sayısı ile paralel olarak arttı. Visfatin gen ekspresyonunun, insan karotid ve koroner arter aterosklerotik lezyonlarının makrofajlarında arttığı son zamanlarda bulundu; bu bulgu, visfatinin inflamatuvar bir mediatör ve plak destabilizasyon sürecinde potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir (396). Gözlenen visfatin seviyelerindeki bu artışın, MetS'li bireylerde molekülün bu sendromun patogenezi katılıminin bir sonucu olup olmadığını veya sadece karın yağ birikiminin ve kardiyovasküler riskin faydalı bir belirteci olup olmadığını değerlendirmek için daha büyük klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışma da MetS'ye sahip katılımcılarda visfatin düzeyi anlamlı yüksek bulunmasına rağmen bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları ile visfatin arasında korelasyon bulunmamıştır (408). Jin ve ark.'nın çin populasyonunda yaptığı çalışmada Çinli ergenlerde (11-18 yaş) adolesan obezitenin dolaşımdaki visfatin seviyeleri üzerindeki etkisini ve visfatin ile antropometrik indeksler, insülin duyarlılığı ve kan lipidleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Serum visfatin seviyeleri obez bireylerde obez olmayan bireylere göre anlamlı düzeyde yüksekti (409). Obez olmayan grupta serum visfatin konsantrasyonu ile antropometrik indeksler veya lipid parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamaktaydı (409).

KİMK, KVH riski öngörmede birçok büyük çalışmada etkili olduğu gösterilmiştir. KİMK, arter duvar kalınlığının non-invaziv bir yöntem olan ultrasonografi ile aterosklerotik plaklar dahil ölçümüdür. Ateroskleroz, kronik inflamasyon zemininde gelişen plak oluşumu ile ilerleyen bir hastalıktır. Plak gelişimi arterin intima-media tabakasında pürüzlülük gelişmesiyle karşımıza çıkmaktadır. KİMK ölçümünün önemi ile ilgili Kuoppio İskemik Kalp Hastalığı

çalışmasıyla başlayan ve ardı sıra çeşitli birçok çalışma ile desteklenen KİMK'in ileride gelişebilecek KVH riskini değerlendirmede kullanılabileceğini gösterilmiştir (410).

KİMK çalışmalarının dikkatli bir değerlendirmesi, KİMK 'nin değerlendirilmesinde farklılıkları ortaya koymaktadır. Bunlar; değerlendirilen karotid segment sayısı (ortak karotis arter (CCA), iç karotis arter (ICA) veya karotis ampul), yapılan ölçümlerin türü (tek ölçümün ortalaması, tek ölçümün maksimumu, birden fazla ölçümün ortalaması veya maksimumunun ortalaması), kullanılan görüntüleme açılarının sayısı, plakların intima-media kalınlığı (İMK) ölçümüne dahil edilip edilmemesi, düzeltilmiş veya düzeltilmemiş modellerin raporlanması, risk ilişkilendirmesi ile risk tahmini arasındaki farklar ve belirlenen keyfi kesim noktaları değerlendirme sırasındaki farklılıkların sebepleri arasındadır. Araştırmalar, CCA'nın uzak tarafının ölçülmesinin İMK değerlendirmesi için en az değişken yöntem olduğunu göstermiştir (411). Ancak, meta-analizler, CCA-İMK'nin geleneksel risk faktörleri ötesinde tahmin gücünü sadece minimal ölçüde artırdığını öne sürmektedir. Buna karşılık, karotid ampul ve ICA-İMK'nin dahil edilmesi, hem kardiyak risk hem de inme riskini tahmin etmede iyileşme sağlar (411). Karotid plak, yalnızca KİMK'e kıyasla daha güçlü bir KVH riski öngörücüsü gibi görünmektedir. Plak sayısı, plak kalınlığı, plak alanı ve plak hacminin 3 boyutlu değerlendirmesi gibi plakların nicel ölçümleri, plak varlığının sadece basit bir değerlendirmesinden daha duyarlı olma eğilimindedir. Sınırlı veriler ayrıca, plak vasküleritesi de dahil olmak üzere plak özelliklerinin, KVH risk stratifikasyonunu daha da iyileştirebileceğini göstermektedir. Özetle, KVH riski öngörümü için karotis arter ultrason görüntüleme odak, CCA, karotid ampul ve ICA'da İMK ölçümüne plak dahil etmeye veya CCA-İMK ölçümü ile birlikte tüm karotid segmentlerinde plak değerlendirmeye kaymaktadır. Bu yaklaşım, kardiyovasküler riskin daha doğru bir değerlendirmesi için kritik olarak kabul edilmektedir (410). Bizde çalışmamızda her iki CCA-İMK dan 3'er ölçüm yapıp bunların ortalaması alınarak verileri not edilmiştir. Plak gözlenen hastalarda plaklar ölçüme dahil edildi. Kuoppio çalışmasında her 0,1 mm'lik KİMK artışı ile miyokard enfarktüsü riskinin %11 arttığını saptanmıştır (412). KİMK'in hasta grubunda daha yüksek tespit edilmiş olması daha önce de ortaya konan çalışmalar ışığında PHPT grubunda kardiyovasküler riskin arttığına işaret etmektedir.

Walker ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada hafif hiperkalsemi de kardiyovasküler bulguları saptamak için 45 ila 75 yaş aralığında 49 PHPT tanılı hasta ve 991 tane kardiyak



açından risk faktörleri olan bireyler ele alınmış ve hafif PHPT’de vasküler değişikliklerin bulunduğu ve bunun KİMK seviyesinde artışla ilişkili olduğu gözlenmiştir (413). Nuzzo ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise 20 belirgin hiperkalsemik PHPT hastası ile 20 kontrol grubu ele alınmış olup hastalar ve kontrol grubu arasında kan basıncı profili açısından hiçbir fark bulunmadı. Hastalarda bulunan tek değişiklik, anlamlı derecede daha büyük bir KİMK idi. Aterosklerotik plaklar, hastalarda kontrol grubuna göre daha sık görülmüştür. KİMK’in sistemik aterosklerozun bir belirteci olarak kabul edildiği göz önüne alındığında, bulgular PHPT’de erken aterosklerotik değişiklikleri işaret etmektedir (387). PHPT henüz tam olarak KİMK artışının neden kaynaklandığı belirsizdir. Bununla ilgili çeşitli teoriler mevcuttur. Bunların başında artmış PTH ve Ca seviyeleri ve RAAS aktivasyonu sayılmaktadır. Prospektif bir çalışmada, 53 PHPT ve 46 kontrol grubu incelenmiş, endotel disfonksiyonu açısından ölçülen KİMK değerleri, hasta olan grupta kontrole göre daha yüksek tespit edilmiştir ( $p<0,045$ ). Bu çalışmada, cerrahiden sonra KİMK değerlerinde anlamlı düşüş olduğunu kaydedilmiştir (388). Çalışmamızda da PHPT hastalarında KİMK’in anlamlı seviyede artmış olduğunu saptadık. Literatürde de olan PHPT hastalarında KVH riskinin arttığını gösteren çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. PHPT’nin önemli bir KVH risk faktörü olarak görüldüğü kanıtlanmaktadır. Çalışma grubunda PHPT’de KİMK artışı visfatin düzeyinin düşük saptanması PHPT’de visfatin düzeyinin KVH risk belirteci olarak kullanılamayacağını göstermektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Örneklem sayımızın az olması nedeniyle bazı analizlerin anlamlı çıkmadığını düşünmekteyiz. Daha büyük bir popülasyonda araştırmanın tekrar edilmesi sonucun istatistiksel olarak anlamlı kılacağı kanaatindeyiz. Örneklem seçiminde komorbid hastalığı olanların ekarte edilmesi; bu hasta grubunun kardiyo-metabolik risk faktörlerini birebir yansıtmamaktadır. Ayrıca visfatin serum düzeyinin saptanmasındaki zorluk, saptamada kullanılan yöntemle düzeyinde farklılık görülmesi bir diğer kısıtlımadır. Yine de bu kısıtlamalara rağmen çalışmamız PHPT ile visfatin düzeyini kıyaslayan ilk çalışma olup literatüre bu konuda önemli katkı sağlayacaktır.

## SONUÇ

1) PHPT’de artan Ca, PTH değerleri ve bunların vasküler yatakta oluşturduğu inflamatuar süreç nedeniyle KVH riskinde artış olduğu bilinmektedir. Serum visfatin düzeyi KVH riski için bilinen bir belirteçtir. Hem PHPT’de KVH riskinin artmış olması hem de serum visfatin seviyesinin KVH riski için bilinen bir belirteç olması nedeniyle PHPT’de visfatin seviyesinde artış beklenebilir. Fakat çalışmamızda tam tersi sonuç elde edilmiştir. Dahası kontrol grubunda visfatin KVH için risk belirteci olarak saptanmış olmasına rağmen benzer ilişki PHPT hastalarında gözlenmemiştir. Bu da bize PHPT hastalarında farklı bir mekanizma ile visfatin seviyesinde düşme olduğunu düşündürmüştür.

2) Sağlıklı grupta KVH risk artışını ön görmede visfatin düzeyi fayda sağlarken PHPT grubunda ise anlamlı bulunmadı.

3) PHPT olmayan hastalarda Framingham kardiyovasküler risk skoru yüksek olanlarda daha yüksek visfatin düzeyi tespit edilmiş olup literatürü desteklemektedir.

4) Osteoporoz ile serum visfatin düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır.

5) PHPT hastalarında KİMK’in anlamlı seviyede artmış olduğunu saptadık. Literatürdeki diğer çalışmaları desteklemekle birlikte PHPT’nin önemli bir KVH risk faktörü olarak görüldüğü kanıtlanmaktadır.

6) Çalışma grubunda PHPT’de KİMK artışı visfatin düzeyinin düşük saptanması PHPT’de visfatin düzeyinin KVH risk belirteci olarak kullanılamayacağını göstermektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Örneklem sayımızın az olması nedeniyle bazı analizlerin anlamlı çıkmadığını düşünmekteyiz. Daha büyük bir popülasyonda araştırmanın tekrar edilmesi sonucun istatistiksel olarak anlamlı kılacağı kanaatindeyiz. Örneklem seçiminde komorbid hastalığı olanların ekarte edilmesi; bu hasta grubunun kardiyometabolik risk faktörlerini birebir yansıtmamaktadır. Ayrıca visfatin serum düzeyinin saptanmasındaki zorluk, saptamada kullanılan yöntemle düzeyinde farklılık görülmesi bir diğer kısıtlımadır. Yine de bu kısıtlamalara rağmen çalışmamız PHPT ile visfatin düzeyini kıyaslayan literatürde bir ilk niteliği taşıdığı için kıymetli bir çalışmadır. Bu nedenle literatüre bu konuda önemli katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKÇA

1. Kowalski GJ, Buła G, Żądło D, Gawrychowska A, Gawrychowski J. Primary hyperparathyroidism. *Endokrynol Pol.* 2020;71(3):260-270.
2. 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(17):1249-55.
3. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, et al., Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1122-9.
4. Syed H, Khan A. Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management in 2017. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(6):438-441.
5. Fauci, A.S., Harrison's principles of internal medicine. 2015: McGraw-Hill Education.
6. Luboshitzky R, Chertok-Schaham Y, Lavi I, Ishay A. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(4):317-21.
7. Yavari M, Feizi A, Haghghatdoost F, Ghaffari A, Rezvanian H. The influence of parathyroidectomy on cardiometabolic risk factors in patients with primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2021;72(1):72-85.
8. Tada H, Nakagawa T, Okada H, Nakahashi T, Mori M, Sakata K, et al., Clinical Impact of Carotid Plaque Score rather than Carotid Intima-Media Thickness on Recurrence of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events. *J Atheroscler Thromb.* 2020;27(1):38-46.
9. Günaydın ZY, Karagöz A, Bektaş O, Kaya A, Kırış T, Erdoğan G, et al., Comparison of the Framingham risk and SCORE models in predicting the presence and severity of coronary artery disease considering SYNTAX score. *Anatol J Cardiol.* 2016;16(6):412-8.
10. Castro AR, Silva SO, Soares SC. The Use of High Sensitivity C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease Detection. *J Pharm Pharm Sci.* 2018;21(1):496-503.
11. Murphy KG, Bloom SR. Are all fats created equal? *Nat Med.* 2006;12(1):32-3.

12. Hassan M, Latif N, Yacoub M. Adipose tissue: friend or foe? *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(12):689-702.
13. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology.* 2004;145(5):2273-82.
14. Lee WJ, Wu CS, Lin H, Lee IT, Wu CM, Tseng JJ, et al., Visfatin-induced expression of inflammatory mediators in human endothelial cells through the NF-kappaB pathway. *Int J Obes (Lond).* 2009;33(4):465-72.
15. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD, et al., Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest.* 2004;113(9):1318-27.
16. Belo VA, Luizon MR, Lacchini R, Miranda JA, Lanna CM, Souza-Costa DC, et al., The effects of NAMPT haplotypes and metabolic risk factors on circulating visfatin/NAMPT levels in childhood obesity. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(1):130-5.
17. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Yilmaz MI, Erdem G, Erturk H, et al., Plasma visfatin levels in young male patients with uncomplicated and newly diagnosed hypertension. *J Hum Hypertens.* 2007;21(2):173-5.
18. Gunes F, Akbal E, Cakir E, Akyurek O, Altunbas M, Ozbek M. Visfatin may be a novel marker for identifying stages of essential hypertension in advanced age patients. *Intern Med.* 2012;51(6):553-7.
19. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, Øie E, Dahl A, Michelsen A, et al., Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation.* 2007;115(8):972-80.
20. Anwar MA, Saleh AI, Al Olabi R, Al Shehabi TS, Eid AH. Glucocorticoid-induced fetal origins of adult hypertension: Association with epigenetic events. *Vascul Pharmacol.* 2016;82:41-50.
21. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol.* 1994;14(2):1431-7.
22. Martin PR, Shea RJ, Mulks MH. Identification of a plasmid-encoded gene from *Haemophilus ducreyi* which confers NAD independence. *J Bacteriol.* 2001;183(4):1168-74.

23. Rongvaux A, Shea RJ, Mulks MH, Gigot D, Urbain J, Leo O, et al., Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. *Eur J Immunol.* 2002;32(11):3225-34.
24. Wang T, Zhang X, Bheda P, Revollo JR, Imai S, Wolberger C. Structure of Nampt/PBEF/visfatin, a mammalian NAD<sup>+</sup> biosynthetic enzyme. *Nat Struct Mol Biol.* 2006;13(7):661-2.
25. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al., Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005;307(5708):426-30.
26. Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, et al., Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab.* 2007;6(5):363-75.
27. Chen H, Xia T, Zhou L, Chen X, Gan L, Yao W, et al., Gene organization, alternate splicing and expression pattern of porcine visfatin gene. *Domest Anim Endocrinol.* 2007;32(3):235-45.
28. Chang L, Yang R, Wang M, Liu J, Wang Y, Zhang H, et al., Angiotensin II type-1 receptor-JAK/STAT pathway mediates the induction of visfatin in angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Am J Med Sci.* 2012;343(3):220-6.
29. Chen J, Weng JF, Hong WC, Luo LF, Yu W, Luo SD. Change in plasma visfatin level after severe traumatic brain injury. *Peptides.* 2012;38(1):8-12.
30. Xiao H, Cheng M, Zhang LJ, Liu K. Visfatin expression and genetic polymorphism in patients with traumatic brain injury. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(6):9799-804.
31. Dahl TB, Holm S, Aukrust P, Halvorsen B. Visfatin/NAMPT: a multifaceted molecule with diverse roles in physiology and pathophysiology. *Annu Rev Nutr.* 2012;32:229-43.
32. Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ, Lee YJ. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(6):515-27.
33. Mariani G, Gulec SA, Rubello D, Boni G, Puccini M, Pelizzo MR, et al., Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med.* 2003;44(9):1443-58.

34. Peissig K, Condie BG, Manley NR. Embryology of the Parathyroid Glands. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):733-742.
35. K.M. Klemm, M.J. Klein, Biochemical markers of bone metabolism in: R.A. McPherson, M.R. Pincus (Eds.), *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 22nd ed., Elsevier Publishing, San Diego, CA, 2011, p.193.
36. Johnson JA, Kumar R. Renal and intestinal calcium transport: roles of vitamin D and vitamin D-dependent calcium binding proteins. *Semin Nephrol.* 1994;14(2):119-28.
37. Hunt CD, Johnson LK. Calcium requirements: new estimations for men and women by cross-sectional statistical analyses of calcium balance data from metabolic studies. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(4):1054-63.
38. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(7):1257-72.
39. G. El-Hajj Fuleihan, E.M. Brown, Parathyroid hormone secretion and action, in: C.J. Rosen (Ed.), *UpToDate*, UpToDate, Waltham, MA, 2014 (updated: Mar 14, 2014). (Accessed on April 22, 2016).
40. W.E. Winter, N.S. Harris, Calcium biology and disorders, in: W. Clarke (Ed.), *Contemporary Practice in Clinical Chemistry*, second ed., AACC Press, Washington, DC, 2011, p. 506.
41. L. Fitzpatrick, J.P. Bilezikian, Parathyroid hormone: structure, function, and dynamic actions, in: M.J. Seibel, S.P. Robins, J.P. Bilezikian (Eds.), *Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism*, second ed., Academic Press, San Diego, CA, 2006, pp. 273–291.
42. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al., Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev.* 2005;26(5):688-703.
43. Risteli J, Winter W, Kleerekoper M, Risteli L, Bone and mineral metabolism, in: C.A. Burtis, E.R. Ashwood, D. Bruns (Eds.), *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, fifth ed., Elsevier Publishing, San Diego, CA, 2012, p. 1757.
44. D'Souza-Li L. The calcium-sensing receptor and related diseases. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(4):628-39.

45. D'Amour P, Räkel A, Brossard JH, Rousseau L, Albert C, Cantor T. Acute regulation of circulating parathyroid hormone (PTH) molecular forms by calcium: utility of PTH fragments/PTH(1-84) ratios derived from three generations of PTH assays. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):283-9.
46. J.T. Potts, H. Juppner, Parathyroid hormone: molecular biology regulation, in: P. Bilezikian, L.G. Raisz, G.A. Rodan (Eds.), *Principles of Bone Biology*, Academic Press, San Diego, CA, 1996, p. 325.
47. Habener JF, Kemper BW, Rich A, Potts JT Jr. Biosynthesis of parathyroid hormone. *Recent Prog Horm Res.* 1976;33:249-308.
48. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev.* 2005;26(1):78-113.
49. Singh P, Bhadada SK, Dahiya D, Arya AK, Saikia UN, Sachdeva N, et al., Reduced Calcium Sensing Receptor (CaSR) Expression Is Epigenetically Deregulated in Parathyroid Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):3015–24.
50. Corbetta S, Mantovani G, Lania A, Borgato S, Vicentini L, Beretta E, et al., Calcium-sensing receptor expression and signalling in human parathyroid adenomas and primary hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52(3):339-48.
51. Rizzoli R, Bonjour J-P. Physiology of calcium and phosphate homeostasis. in: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP, eds. *Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism*. San Diego, CA: Academic Press; 1999; pp 247-260.
52. Brown EM. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(3):333-43.
53. Hannan FM, Kallay E, Chang W, Brandi ML, Thakker RV. The calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and noncalcitropic diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;15(1):33-51.
54. Regard JB, Sato IT, Coughlin SR. Anatomical profiling of G protein-coupled receptor expression. *Cell.* 2008;135(3):561-71.
55. Corbetta S, Lania A, Filopanti M, Vicentini L, Ballaré E, Spada A. Mitogen-activated protein kinase cascade in human normal and tumoral parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2201-5.

56. Fan Y, Liu W, Bi R, Densmore MJ, Sato T, Mannstadt M, et al., Interrelated role of Klotho and calcium-sensing receptor in parathyroid hormone synthesis and parathyroid hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(16):E3749-E3758.
57. Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Front Horm Res*. 2018;50:1-13.
58. Ritter CS, Haughey BH, Armbrecht HJ, Brown AJ. Distribution and regulation of the 25-hydroxyvitamin D3 1 $\alpha$ -hydroxylase in human parathyroid glands. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2012;130(1-2):73-80.
59. Arnold A, Dennison E, Kovacs CS, Mannstadt M, Rizzoli R, Brandi ML, et al., Hormonal regulation of biomineralization. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(5):261-275.
60. Rizzoli R, Fleisch H, Bonjour JP. Role of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on intestinal phosphate absorption in rats with a normal vitamin D supply. *J Clin Invest*. 1977;60(3):639-47.
61. Pacifici R. Role of Gut Microbiota in the Skeletal Response to PTH. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):636-645.
62. Song L. Calcium and Bone Metabolism Indices. *Adv Clin Chem*. 2017;82:1-46.
63. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(2):417-32.
64. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, et al., Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1122-9..
65. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al., Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res*. 2006;21(1):171-7.
66. Press DM, Siperstein AE, Berber E, Shin JJ, Metzger R, Monteiro R, et al., The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery*. 2013;154(6):1232-37.



67. Rao SD, Frame B, Miller MJ, Kleerekoper M, Block MA, Parfitt AM. Hyperparathyroidism following head and neck irradiation. *Arch Intern Med.* 1980;140(2):205-7.
68. Bendz H, Sjödin 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(6):357-65.
69. Ludvigsson JF, Kämpe O, Lebwohl B, Green PH, Silverberg SJ, Ekbom A. Primary hyperparathyroidism and celiac disease: a population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):897-904.
70. Westin G, Björklund P, Akerström G. Molecular genetics of parathyroid disease. *World J Surg.* 2009;33(11):2224-33.
71. Arnold A, Staunton CE, Kim HG, Gaz RD, Kronenberg HM. Monoclonality and abnormal parathyroid hormone genes in parathyroid adenomas. *N Engl J Med.* 1988;318(11):658-62.
72. Friedman, E. *Molecular Biology of the Parathyroid.* Naveh-Many, T., editor. Plenum Publisher; New York: 2005. p. 128-139
73. Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2011;365(25):2389-97.
74. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374: 145–58.
75. Clarke BL. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013 Jan;16(1):8-13.
76. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3570-9.
77. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al., Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990-3011.
78. Newey PJ, Bowl MR, Cranston T, Thakker RV. Cell division cycle protein 73 homolog (CDC73) mutations in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT) and parathyroid tumors. *Hum Mutat.* 2010;31(3):295-30

79. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al., Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19(6):565-612.
- 80 Occhi G, Regazzo D, Trivellin G, Boaretto F, Ciato D, Bobisse S, et al., A novel mutation in the upstream open reading frame of the CDKN1B gene causes a MEN4 phenotype. *PLoS Genet*. 2013;9(3):e1003350.
81. Starker LF, Akerström T, Long WD, Delgado-Verdugo A, Donovan P, Udelsman R, et al., Frequent germ-line mutations of the MEN1, CASR, and HRPT2/CDC73 genes in young patients with clinically non-familial primary hyperparathyroidism. *Horm Cancer*. 2012;3(1-2):44-51.
82. Costa-Guda J, Soong CP, Parekh VI, Agarwal SK, Arnold A. Germline and somatic mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes CDKN1A, CDKN2B, and CDKN2C in sporadic parathyroid adenomas. *Horm Cancer*. 2013;4(5):301-7.
83. Costa-Guda J, Marinoni I, Molatore S, Pellegata NS, Arnold A. Somatic mutation and germline sequence abnormalities in CDKN1B, encoding p27Kip1, in sporadic parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):E701-6.
84. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat*. 2008;29(1):22-32. doi: 10.1002/humu.20605. PMID: 17879353.
85. Thakker RV. Genetics of parathyroid tumours *J. Intern. Med*. 2016; 280:574–583
86. Brown EM, Brennan MF, Hurwitz S, Windeck R, Marx SJ, Spiegel AM, et al., Dispersed cells prepared from human parathyroid glands: distinct calcium sensitivity of adenomas vs. primary hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978;46(2):267-75.
87. Silverberg SJ. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Rosen CJ., et al., editors. John Wiley&Sons; 2014. p. 543-552
88. Cetani F, Pardi E, Giovannetti A, Cerrai P, Borsari S, Vignali E, et al., Six novel MEN1 gene mutations in sporadic parathyroid tumors. *Hum Mutat*. 2000;16(5):445.
89. Farnebo F, Teh BT, Kytölä S, Svensson A, Phelan C, Sandelin K, et al., Alterations of the MEN1 gene in sporadic parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2627-30.

90. Cromer MK, Starker LF, Choi M, Udelsman R, Nelson-Williams C, Lifton RP, et al., Identification of somatic mutations in parathyroid tumors using whole-exome sequencing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):E1774-81.
91. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):115-125.
92. Lehmann G, Ott U, Stein G, Steiner T, Wolf G. Renal osteodystrophy after successful renal transplantation: a histomorphometric analysis in 57 patients. *Transplant Proc.* 2007;39(10):3153-8.
93. Tarrass F, Benjelloun M, Bensaha T. Severe jaw enlargement associated with uremic hyperparathyroidism. *Hemodial Int.* 2008;12(3):316-8.
94. Endel G., Ueber Einen Fall von Cystoider Entartung des Ganzen Skelettes; Brühl: Giessen, Germany, 1864.
95. Von Recklinghausen, F. Die Fibrose Oder Deformierende Ostitis, Die Osteomalacic und Die Osteoplastische Carcinose in Ihren Gegenseitigen Beziehungen; Rudolf Virchow Festschr: Berlin, Germany, 1891; pp. 1–89.
96. Fatma LB, Barbouch S, Fethi BH, Imen BA, Karima K, Imed H, et al., Brown tumors in patients with chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism: report of 12 cases. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010;21(4):772-7.
97. Morrone L.F., Ettorre G.C., Passavanti G., Tampoia M., Schiavone P., Coratelli P. Maxillary brown tumor in secondary hyperparathyroidism requiring urgent parathyroidectomy. *J. Nephrol.* 2001; 14: 415–419.
98. Jaffe HL, Lichtenstein L. Benign Chondroblastoma of Bone: A Reinterpretation of the So-Called Calcifying or Chondromatous Giant Cell Tumor. *Am J Pathol.* 1942;18(6):969-91.
99. Santoso D, Thaha M, Empitu MA, Kadariswantiningsih IN, Suryantoro SD, Haryati MR, et al., Brown Tumour in Chronic Kidney Disease: Revisiting an Old Disease with a New Perspective. *Cancers (Basel).* 2023;15(16):4107.
100. Oliveira UE, Ohe MN, Santos RO, Cervantes O, Abrahão M, Lazaretti-Castro M, et al., Analysis of the diagnostic presentation profile, parathyroidectomy indication and bone mineral density follow-up of Brazilian patients with primary hyperparathyroidism. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(4):519-26.

101. Spivacow FR, Martínez C, Polonsky A. Hiperparatiroidismo primario. Evolución postoperatoria a largo plazo [Primary hyperparathyroidism: postoperative long-term evolution]. *Medicina*. 2010;70(5):408-14.
102. Cordellat IM. Hyperparathyroidism: primary or secondary disease? *Reumatol Clin*. 2012;8(5):287-91.
103. El-Hajj Fuleihan G, Chakhtoura M, Cipriani C, Eastell R, Karonova T, Liu JM, et al., Classical and Nonclassical Manifestations of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2330-2350.
104. 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;21;341(17):1249-55.
105. Marcella D, Walker and Shonni J, Silverberg. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(2):115–125
106. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007; 92:3001–3005
107. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011; 96:2377–238
108. Tuna MM, Çalışkan M, Ünal M, Demirci T, Doğan BA, Küçükler K, et al., Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab*. 2016;34(3):331-5.
109. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018; 391:168-78
110. El-Hajj Fuleihan G, Chakhtoura M, Cipriani C, et al. Classical and nonclassical manifestations of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2330-2350.
111. Eller-Vainicher C, Battista C, Guarnieri V, Muscarella S, Palmieri S, Salcuni AS, et al. Factors associated with vertebral fracture risk in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(3):399-406.

112. Khosla S, Melton LJ 3rd, 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(10):1700-7.
113. Ejlsmark-Svensson H, Bislev LS, Lajlev S, Harsløf T, Rolighed L, Sikjaer T, et al. Prevalence and Risk of Vertebral Fractures in Primary Hyperparathyroidism: A Nested Case-Control Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(9):1657-1664.
114. Vignali E, Viccica G, Diacinti D, Cetani F, Cianferotti L, Ambrogini E, et al. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2306-12.
115. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 1989;4(3):283-91.
116. Lewiecki EM, Miller PD. Skeletal effects of primary hyperparathyroidism: bone mineral density and fracture risk. *J Clin Densitom.* 2013;16(1):28-32.
117. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, et al. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(3):729-34.
118. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporosis.* 2018;31:118.
119. Bilezikian JP, Silverberg SJ, Bandeira F, Cetani F, Chandran M, Cusano NE, et al. Management of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2391-2403.
120. Viccica G, Cetani F, Vignali E, Miccoli M, Marcocci C. Impact of vitamin D deficiency on the clinical and biochemical phenotype in women with sporadic primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2017;55(1):256-265.
121. Walker MD, Cong E, Lee JA, Kepley A, Zhang C, McMahon DJ, et al. Vitamin D in Primary Hyperparathyroidism: Effects on Clinical, Biochemical, and Densitometric Presentation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3443-51..

122. Khosla S, Melton LJ 3rd, 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(10):1700-7.
123. Vignali E, Viccica G, Diacinti D, Cetani F, Cianferotti L, Ambrogini E, et al. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jul;94(7):2306-12.
124. Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(1):1-19.
125. De Geronimo S, Romagnoli E, Diacinti D, D'Erasmo E, Minisola S. The risk of fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(3):415-20.
126. Stein EM, Silva BC, Boutroy S, Zhou B, Wang J, Udesky J, et al. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2013;28(5):1029-40.
127. Walker MD, Saeed I, Lee JA, Zhang C, Hans D, Lang T, et al. Effect of concomitant vitamin D deficiency or insufficiency on lumbar spine volumetric bone mineral density and trabecular bone score in primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int.* 2016;27(10):3063-71.
128. Hansen S, Hauge EM, Rasmussen L, Jensen JE, Brixen K. Parathyroidectomy improves bone geometry and microarchitecture in female patients with primary hyperparathyroidism: a one-year prospective controlled study using high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Bone Miner Res.* 2012;27(5):1150-8.
129. Cipriani C, Biamonte F, Costa AG, Zhang C, Biondi P, Diacinti D, et al. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1309-15.
130. Nordenström E, Westerdahl J, Lindergård B, Lindblom P, Bergenfelz A. Multifactorial risk profile for bone fractures in primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2002;26(12):1463-7.
131. Tassone F, Guarnieri A, Castellano E, Baffoni C, Attanasio R, Borretta G. Parathyroidectomy halts the deterioration of renal function in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:3069-3073.

132. Tay YKD, Khoo J, Chandran M. Surgery or no surgery: what works best for the kidneys in primary hyperparathyroidism? A study in a multi-ethnic Asian population. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016; 20(1):55-61.
133. Agrawal K, Arya AK, Sood A, Kumari P, Singh P, Sapara M, et al. A detailed appraisal of renal manifestations in primary hyperparathyroidism from Indian PHPT registry: Before and after curative parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;94(3):371-376.
134. Eyre KS, Lewis F, Cui H, Grout E, Mihai R, Turney BW, et al. Utility of blood tests in screening for metabolic disorders in kidney stone disease. *BJU Int.* 2021;127(5):538-543.
135. Odvina CV, Sakhaee K, Heller HJ, Peterson RD, Poindexter JR, Padalino PK, et al. Biochemical characterization of primary hyperparathyroidism with and without kidney stones. *Urol Res.* 2007;35(3):123-8.
136. Castellano E, Attanasio R, Latina A, Visconti GL, Cassibba S, Borretta G. Nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism: a comparison between silent and symptomatic patients. *Endocr Pract.* 2017;23(2):157-162.
137. Tay YD, Liu M, Bandeira L, Bucovsky M, Lee JA, Silverberg SJ, et al. Occult urolithiasis in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Endocr Res.* 2018;43(2):106-115.
138. Saponaro F, Cetani F, Mazoni L, Apicella M, Di Giulio M, Carlucci F, et al. Hypercalciuria: its value as a predictive risk factor for nephrolithiasis in asymptomatic primary hyperparathyroidism? *J Endocrinol Invest.* 2020;43(5):677-682.
139. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561-9.
140. Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int.* 2008;73(4):489-96.
141. Cassibba S, Pellegrino M, Gianotti L, Baffoni C, Baralis E, Attanasio R, et al. Silent renal stones in primary hyperparathyroidism: prevalence and clinical features. *Endocr Pract.* 2014;20(11):1137-42.

142. Walker MD, Silverberg SJ. Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism: improves “bones” but not “psychicmoans” J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92:1613–1615
143. Schlüter, K.D. and H.M. Piper, Cardiovascular actions of parathyroid hormone and Parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res*, 1998; 37(1): p. 34-41.
144. Kızılgül M, Çalışkan M, Beysel S, Özbek M, Çakal E. Effect of parathyroidectomy on epicardial fat thickness as a cardiovascular risk factor in patients with primary hyperparathyroidism. *Turk J Med Sci*. 2019;49(4):1165-1169.
145. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292(4):F1215-8.
146. de Silva T, Cosentino G, Ganji S, Riera-Gonzalez A, Hsia DS. Endocrine Causes of Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(11):97.
147. Chiodini I, Cairoli E, Palmieri S, Pepe J, Walker MD. Non classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(6):805-820.
148. Ragno A. Chronic constipation in hypercalcemic patients with primary hyperparathyroidism *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2012; 16:884–889
149. Gopinath P, Sadler GP, Mihai R. Persistent symptomatic improvement in the majority of patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 941-946
150. NHS Hyperparathyroidism. 2020. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/hyperparathyroidism>
151. James MT, Zhang J, Lyon AW, Hemmelgarn BR. Derivation and internal validation of an equation for albumin-adjusted calcium. *BMC Clin Pathol*. 2008;8:12.
152. Schini M, Hannan FM, Walsh JS, Eastell R. Reference interval for albumin-adjusted calcium based on a large UK population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021; 94:34-39.



153. Minisola S, Pepe J, Cipriani C. Measuring serum calcium: Total, albumin-adjusted or ionized? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(2):267-268.
154. Pekar JD, Grzych G, Durand G, Haas J, Lionet A, Brousseau T, et al. Calcium state estimation by total calcium: the evidence to end the never-ending story. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(2):222-231.
155. Tee MC, Holmes DT, Wiseman SM. Ionized vs serum calcium in the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism: which is superior? *Am J Surg*. 2013;205(5):591-596.
156. Tonon CR, Silva TAAL, Pereira FWL, Queiroz DAR, Junior ELF, Martins D, et al. A Review of Current Clinical Concepts in the Pathophysiology, Etiology, Diagnosis, and Management of Hypercalcemia. *Med Sci Monit*. 2022;28:e935821.
157. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Thapa P, Hathcock MA, Melton LJ III, et al. Thiazide-associated hypercalcemia: incidence and association with primary hyperparathyroidism over two decades. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):1166–1173.
158. Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(2):317–323.
159. Marx SJ. Familial hypocalciuric hypercalcemia as an atypical form of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2018; 33(1):27–31
160. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):3993-4004.
161. Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6316-6322
162. Piketty ML, Prie D, Sedel F, Bernard D, Hercend C, Chanson P, et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(6):817-825.
163. Cordellat IM. Hyperparathyroidism: primary or secondary disease? *Rheumato Clin* 2012; 8: 287-291
164. Gopinath P, Mihai R. Hyperparathyroidism. *Surgery* 2011; 29: 451-458

165. D'Amour P. Amino-terminal form of parathyroidhormone (PTH) with immunologic similarities to PTH (1–84) is overproduced in primary and secondary hyperparathyroidism *Clin. Chem.* 2003; 49:2037–2044
166. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcaemia: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 359-370
167. Tattera D, Wong LM, Vikse J, Sanna B, Pękala P, Walocha J, et al. The prevalence and anatomy of parathyroid glands: a meta-analysis with implications for parathyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2019;404(1):63-70.
168. Zanolico KA, Yeh MW. Primary Hyperparathyroidism: Effects on Bone Health. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(1):87-104.
169. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, Duh QY, Miccoli P, Niederle B, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:3595–606.
170. Stephen AE, Mannstadt M, Hodin RA. Indications for surgical management of hyperparathyroidism: a review. *JAMA Surg.* 2017;152(9):878–82.
171. Treglia G, Trimboli P, Huellner M, Giovanella L. Imaging in primary hyperparathyroidism: focus on the evidence-based diagnostic performance of different methods. *Minerva Endocrinol.* 2018;43(2):133–43.
172. Liddy S, Worsley D, Torreggiani W, Feeney J. Preoperative imaging in primary hyperparathyroidism: literature review and recommendations. *Can Assoc Radiol J.* 2017;68(1):47–55.
173. Kuzminski SJ, Sosa JA, Hoang JK. Update in parathyroid imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2018;26(1):151–66.
174. Treglia G, Giovannini E, Di Franco D, Calcagni ML, Rufini V, Picchio M, et al. The role of positron emission tomography using carbon-11 and fluorine-18 choline in tumors other than prostate cancer: a systematic review. *Ann Nucl Med.* 2012;26(6):451-61.

175. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Drake FT, Beninato T, Gosnell JE, Shen WT, et al. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's Arch Surg.* 2016;401(7):925–35.
176. Prior JO. New scintigraphic methods for parathyroid imaging. *Ann Endocrinol.* 2015;76(2):145–7.
177. Imperiale A, Taïeb D, Hindié E. (18)F-Fluorocholine PET/CT as a second line nuclear imaging technique before surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(4):654–7
178. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1706-1715
179. Goetze S, Lavelly WC, Ziessman HA, Wahl RL: Visualization of brown adipose tissue with 99mTc-methoxyisobutylisonitrile on SPECT/CT. *J Nucl Med* 49:752-756, 2008
180. Treglia G, Sadeghi R, Schalin-Jääntti C, Caldarella C, Ceriani L, Giovanella L, et al. Detection rate of (99m) Tc-MIBI single photon emission computed tomography (SPECT)/CT in preoperative planning for patients with primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1:E2159-72.
181. Pham TH, Sterioff S, Mullan BP, Wiseman GA, Sebo TJ, Grant CS: Sensitivity and utility of parathyroid scintigraphy in patients with primary versus secondary and tertiary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2006; 30:327-332.
182. Nichols KJ, Tronco GG, Palestro CJ: Influence of multigland parathyroid disease on 99mTc-Sestamibi SPECT/CT. *Clin Nucl Med* 2006; 41:282-288.
183. Lavelly WC, Goetze S, Friedman KP, Leal JP, Zhang Z, Garret-Mayer E, et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase (99m)Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med.* 2007; 48(7):1084-9.
184. Lee SH, Shin E, Ha S, Oh JS, Song DE, Ryu JS: Is dual-phase SPECT/CT with 99mTc-sestamibi better than single-phase SPECT/CT for lesion localization in patients with hyperparathyroidism? *Medicine (Baltimore)* 2020; 99:e19989.

185. Rodgers SE, Hunter GJ, Hamberg LM, Schellingerhout D, Doherty DB, Ayers GD, et al. Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. *Surgery*. 2006;140(6):932-40;940-1.
186. Bahl M, Sepahdari AR, Sosa JA, Hoang JK: Parathyroid adenomas and hyperplasia on four-dimensional CT scans: Three patterns of enhancement relative to the thyroid gland justify a three-phase protocol. *Radiology* 2015; 277:454-462.
187. Strauss SB, Roytman M, Phillips CD: Parathyroid imaging: four-dimensional computed tomography, sestamibi, and ultrasonography. *Neuroimaging Clin N Am* 2021; 31:379-395.
188. Baser OO, Koseoglu D, Cetin Z, Catak M, Berker D. The Detection of preoperative parathyroid lesions: the success of ultrasonography, technetium-99m methoxyisobutylisonitrile parathyroid scintigraphy and spect-CT. *Endocr Pract*. 2021
189. Gawrychowski J, Bula G. Imaging diagnostics for primary hyperparathyroidism. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 404-408
190. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician* 2003; 67:1959-1966
191. Ziegler R. Hypercalcemic crisis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: S3-9.
192. Rubin MR, 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;88:1174-1178.
193. Guise TA, Wysolmerski JJ. Cancer-associated hypercalcemia. *N Engl J Med* 2022; 386:1443–51.
194. Hu MI. Hypercalcemia of malignancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2021; 50:721–8.
195. Walsh J, Gittoes N, Selby P; Society for Endocrinology Clinical Committee. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients. *Endocr Connect*. 2016;5(5):G9-G11.
196. Feldenzer KL, Sarno J. Hypercalcemia of malignancy. *J Adv Practitioner Oncol* 2018; 9:496–504

197. Seisa MO, Nayfeh T, Hasan B, Firwana M, Saadi S, Mushannen A, et al. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guideline on the Treatment of Hypercalcemia of Malignancy in Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(3):585-591.
198. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol.* 2001;19(2):558-67.
199. Yeh MW, Zhou H, Adams AL, Ituarte PH, Li N, Liu IL, et al. The Relationship of Parathyroidectomy and Bisphosphonates With Fracture Risk in Primary Hyperparathyroidism: An Observational Study. *Ann Intern Med.* 2016;164(11):715-23.
200. Orr LE, Zhou H, Zhu CY, Haigh PI, Adams AL, Yeh MW. Skeletal effects of combined medical and surgical management of primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2020;167:144-148.
201. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AY, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3319-25.
202. Khan AA, Bilezikian JP, Kung A, Syed ZA, Dubois SJ, Standish TI. Alendronate therapy in men with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2009;15:705-713.
203. Tournis S, Fakidari E, Dontas I, Liakou C, Antoniou J, Galanos A, et al. Effect of parathyroidectomy versus risedronate on volumetric bone mineral density and bone geometry at the tibia in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 2014;32(2):151-8.
204. Chow CC, Chan WB, Li JK, Chan NN, Chan MH, Ko GT, et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(2):581-7.
205. Rossini M, Gatti D, Isaia G, Sartori L, Braga V, Adami S. Effects of oral alendronate in 20 elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2001;16:113-119.
206. Cesareo R, Di Stasio E, Vescini F, Campagna G, Cianni R, Pasqualini V, et al. Effects of alendronate and vitamin D in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int.* 2015;26(4):1295-302.

207. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S, et al. International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2293-2314.
208. Walker MD, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism: recent advances. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30:427–39.
209. Mallick R, Chen H. Diagnosis and Management of Hyperparathyroidism. *Adv Surg* 2018; 52:137–53.
210. Wu JX, Yeh MW. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Diagnostic Pitfalls and Surgical Intervention. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25:77–90.
211. Elaraj D, Sturgeon C. Operative treatment of primary hyperparathyroidism: balancing cost-effectiveness with successful outcomes. *Surg Clin North Am* 2014; 94:607–23.
212. Egan RJ, Scott-Coombes DM. The surgical management of sporadic primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32:847–59.
213. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:3607-18.
214. Silver J, Sela SB, Naveh-Many T. Regulation of parathyroid cell proliferation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1997; 6:321–326.
215. 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.
216. Paik JM, Curhan GC, Taylor EN. Calcium intake and risk of primary hyperparathyroidism in women: prospective cohort study. *BMJ.* 2012; 345:e6390.
217. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):1072-80.

218. Marcus R, Madvig P, Crim M, Pont A, Kosek J. Conjugated estrogens in the treatment of postmenopausal women with hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 1984; 100: 633–40.
219. Selby PL, Peacock M. Ethinyl estradiol and norethindrone in the treatment of primary hyperparathyroidism in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1986; 314: 1481–85.
220. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Tatnell MA, Reid IR. Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 360–68.
221. Sensipar FDA approved label. Highlights of prescribing information. 2011. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021688s017lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021688s017lbl.pdf) (accessed March 22, 2017).
222. European Medicines Agency. Mimpara cinacalcet EPAR summary for the public. 2009. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000570/WC500028901.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000570/WC500028901.pdf) (accessed March 2, 2016).
223. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 135–41.
224. Khan A, Bilezikian J, Bone H, Gurevich A, Lakatos P, Misiorowski W, et al. Cinacalcet normalizes serum calcium in a double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(5):527-35.
225. Iglesias P, Ais G, González A, Tajada P, García Arévalo C, Fernández Pardo et l. Acute and one-year effects of cinacalcet in patients with persistent primary hyperparathyroidism after unsuccessful parathyroidectomy. *Am J Med Sci*. 2008;335(2):111-4.
226. Cetani F, Saponaro F, Banti C, Cianferotti L, Vignali E, Chiavistelli S, et al. Cinacalcet efficacy in patients with moderately severe primary hyperparathyroidism according to the European Medicine Agency prescription labeling. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(7):655-60.
227. Luque-Fernandez I, Garcia-Martin A, Luque-Pazos A. Experience with cinacalcet in primary hyperparathyroidism: results after 1 year of treatment. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2013; 4: 77–81.

228. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, Scumpia S, Sterling LR, Cheng S, et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4860-7.
229. Rossini M, Gatti D, Isaia G, Sartori L, Braga V, Adami S. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 113–19.
230. Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ, Hosking DJ. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4482–89.
231. Chow CC, Chan WB, Li JK, Chan NN, Chan MH, Ko GT, et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(2):581-7.
232. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AY, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3319-25.
233. Khan AA, Bilezikian JP, Kung A, Dubois SJ, Standish TI, Syed ZA. Alendronate therapy in men with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2009; 15: 705–13.
234. Cesareo R, Di Stasio E, Vescini F, Campagna G, Cianni R, Pasqualini V, et al. Effects of alendronate and vitamin D in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int.* 2015;26(4):1295-302.
235. Faggiano A, Di Somma C, Ramundo V, Severino R, Vuolo L, Coppola A, et al. Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2011;39(3):283-7.
236. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, Cusano NE, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3580-94.
237. O'Connell RL, Afors K, Thomas MH. Re-explorative parathyroid surgery for persistent and recurrent primary hyperparathyroidism. *WJOES* 2011; 3: 107-111



238. Kumar, A. and C.P. Cannon, Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. Mayo Clin Proc, 2009. 84(10): p. 917-38
239. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation. 1995;92(5):1355-74.
240. Lind L, Jacobsson S, Palmér M, Lithell H, Wengle B, Ljunghall S. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism: a 15-year follow-up of operated and unoperated cases. J Intern Med. 1991;230(1):29-35.
241. Lacour B, Rouillet JB, Liagre AM, Jorgetti V, Beyne P, Dubost C, et al. Serum lipoprotein disturbances in primary and secondary hyperparathyroidism and effects of parathyroidectomy. Am J Kidney Dis. 1986;8(6):422-9.
242. Hagström E, Lundgren E, Lithell H, Berglund L, Ljunghall S, Hellman P, et al. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years. Clin Endocrinol (Oxf). 2002;56(2):253-60.
243. Valdemarsson, S., P. Lindblom, and A. Bergenfelz, Metabolic abnormalities related to cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: effects of surgical treatment. J InternMed, 1998. 244(3): p. 241-9
244. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. Endocr Rev. 2008;29(7):777-822.
245. Oğuz A, Telci Çaklılı Ö, Tümerdem Çalık B; PURE Investigators. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: PURE Turkey. Turk Kardiyol Dern Ars. 2018;46(7):613-623.
246. Eckel, R.H. and M.A. Cornier, Update on the NCEP ATP-III emerging cardiometabolic risk factors. BMC Med, 2014; 12: p. 115.
247. Tassone F, Gianotti L, Baffoni C, Cesario F, Magro G, Pellegrino M, et al. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest. 2012;35(9):841-6.

248. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1525-30.
249. Procopio M, Barale M, Bertaina S, Sigrist S, Mazzetti R, Loiacono M, et al. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms. *Endocrine.* 2014;47(2):581-9.
250. Beysel S, Caliskan M, Kizilgul M, Apaydin M, Kan S, Ozbek M, et al. Parathyroidectomy improves cardiovascular risk factors in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):106.
251. Taylor, W.H. and A.A. Khaleeli, Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. *Diabetes Metab Res Rev*, 2001; 17(3): p. 175-80.
252. Kumar A, Singh S: Parathyroidectomy ameliorates glucose and blood pressure control in a patient with primary hyperparathyroidism, type 2 diabetes, and hypertension. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2015, 8:63-6
253. Walsh CH, Soler NG, Malins JM: Diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J.* 1975; 51:446-9
254. Richards ML, Thompson NW. Diabetes mellitus with hyperparathyroidism; another indicator for parathyroidectomy? *Surgery* 1999; 126: 1160–1166.
255. 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. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 147–155.
256. Cheung PSY, Thompson NW, Brothers TE, Vinik AI. Effect of hyperparathyroidism on the control of diabetes mellitus. *Surgery* 1986; 100: 1039–1047.
257. Bannon MP, Van Heerden JA, Palumbo PJ, Ilstrup DM. Relationship between primary hyperparathyroidism and diabetes mellitus. *Ann Surg* 1988; 207: 430–433.
258. Chiu KC, Chuang LM, Lee NP, Ryu JM, McGullam JL, Tsai GP et al. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. *Metabolism.* 2000; 49(11):1501-5.

259. Norenstedt S, Pernow Y, Brismar K, Sääf M, Ekip A, Granath F, et al. Primary hyperparathyroidism and metabolic risk factors, impact of parathyroidectomy and vitamin D supplementation, and results of a randomized double-blind study. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(6):795-804.
260. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, et al. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019 [2019 Turkish Hypertension Consensus Report]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2019;47(6):535-546.
261. Abel N, Contino K, Jain N, Grewal N, Grand E, Hagans I, et al. Eighth Joint National Committee (JNC-8) Guidelines and the Outpatient Management of Hypertension in the African-American Population. *N Am J Med Sci.* 2015;7(10):438-45.
262. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):1269-1324.
263. Fisher, S.B. and N.D. Perrier, Primary hyperparathyroidism and hypertension. *Gland Surg*,2020; **9**(1): p. 142-149
264. Lundgren E, Lind L, Palmér M, Jakobsson S, Ljunghall S, Rastad J. Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years. *Surgery.* 2001;130(6):978-85.
265. Palmér M, Adami HO, Bergström R, Akerström G, Ljunghall S. Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism: a follow-up of 441 patients operated on from 1956 to 1979. *Surgery.* 1987;102(1):1-7.
266. Rastad J, Akerstrom G, Ljunghall S. Mortality of untreated primary hyperparathyroidism-a nontraditional indication for parathyroid surgery? *Am J Med* 1995; 99:577-8.
267. Niederle B, Roka R, Woloszczuk W, Klaushofer K, Kovarik J, Scherthaner G. Successful parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a clinical follow-up study of 212 consecutive patients. *Surgery.* 1987;102(6):903-9.

268. Bollerslev J. The important players in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79:774-5.
269. Walker MD, Rundek T, Homma S, DiTullio M, Iwata S, Lee JA, et al. Effect of parathyroidectomy on subclinical cardiovascular disease in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(2):277-85.
270. Agarwal G, Nanda G, Kapoor A, Singh KR, Chand G, Mishra A, et al. Cardiovascular dysfunction in symptomatic primary hyperparathyroidism and its reversal after curative parathyroidectomy: results of a prospective case control study. *Surgery.* 2013;154(6):1394-403.
271. Cansu GB, Yılmaz N, Özdem S, Balcı MK, Süleymanlar G, Arıcı C, et al. Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism reduces carotid intima-media thickness and arterial stiffness. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(1):39-47.
272. García-Martín A, Reyes-García R, García-Castro JM, Quesada-Charneco M, Escobar-Jiménez F, Muñoz-Torres M. Cardiovascular risk factors in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(10):516-22.
273. Karakose M, Caliskan M, Arslan MS, Demirci T, Karakose S, Cakal E. The impact of parathyroidectomy on serum ADAMTS1, ADAMTS4 levels, insulin resistance, and subclinical cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2017;55(1):283-288.
274. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep* 2008; 6:77-83.
275. Gambardella J, De Rosa M, Sorriento D, Prevete N, Fiordelisi A, Ciccarelli M, et al. Parathyroid Hormone Causes Endothelial Dysfunction by Inducing Mitochondrial ROS and Specific Oxidative Signal Transduction Modifications. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:9582319.
276. Dalberg K, Brodin LA, Juhlin-Dannfelt A, Farnebo LO. Cardiac function in primary hyperparathyroidism before and after operation. An echocardiographic study. *Eur J Surg.* 1996;162(3):171-6.
277. Niederle B, Stefenelli T, Glogar D, Woloszczuk W, Roka R, Mayr H. Cardiac calcific deposits in patients with primary hyperparathyroidism: preliminary results of a prospective echocardiographic study. *Surgery.* 1990;108(6):1052-6.

278. Stefenelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(1):106-12.
279. Symons C, Fortune F, Greenbaum RA, Dandona P. Cardiac hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy, and hyperparathyroidism--an association. *Br Heart J.* 1985;54(5):539-42.
280. Hanson, A.S. and S.L. Linas, Parathyroid hormone/adenylate cyclase coupling in vascular smooth muscle cells. *Hypertension*, 1994; **23**(4): p. 468-75.
281. Yu, N., G.P. Leese, and P.T. Donnan, What predicts adverse outcomes in untreated primary hyperparathyroidism? The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013; **79**(1): p. 27-34.
282. Koch, C., N. Papadopoulou-Marketou, and G.P. Chrousos, *Overview of Endocrine Hypertension*, in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. 2000, MDText.com, Inc.
283. Verdin, E. NAD<sup>+</sup> in aging, metabolism, and neurodegeneration. *Science* 2015, 350, 1208–1213.
284. Belenky, P.; Bogan, K.L.; Brenner, C. NAD<sup>+</sup> metabolism in health and disease. *Trends Biochem. Sci.* 2007,32, 12–19.
285. Cantó, C.; Menzies, K.J.; Auwerx, J. NAD<sup>+</sup> Metabolism and the Control of Energy Homeostasis: A Balancing Act between Mitochondria and the Nucleus. *Cell Metab.* 2015, 22, 31–53.
286. Yang, Y.; Sauve, A.A. NAD<sup>+</sup> metabolism: Bioenergetics, signaling and manipulation for therapy. *Biochim. Biophys. Acta* 2016, 1864, 1787–1800.
287. Agledal, L.; Niere, M.; Ziegler, M. The phosphate makes a difference: Cellular functions of NADP. *Redox Rep.* 2010, 15, 2–10.
288. Ying, W. NAD<sup>+</sup>/NADH and NADP<sup>+</sup>/NADPH in Cellular Functions and Cell Death: Regulation and Biological Consequences. *Antioxid. Redox. Signal.* 2007, 10, 179–206.
289. Bogan KL, Brenner C. Nicotinic acid, nicotinamide, and nicotinamide riboside: a molecular evaluation of NAD<sup>+</sup> precursor vitamins in human nutrition. *Annu Rev Nutr.* 2008;28:115-30.

290. Hassa PO, Haenni SS, Elser M, Hottiger MO. Nuclear ADP-ribosylation reactions in mammalian cells: where are we today and where are we going? *Microbiol Mol Biol Rev.* 2006;70(3):789-829.
291. Chowdhry S, Zanca C, Rajkumar U, Koga T, Diao Y, Raviram R, et al. NAD metabolic dependency in cancer is shaped by gene amplification and enhancer remodelling. *Nature.* 2019;569(7757):570-575.
292. Houtkooper RH, Cantó C, Wanders RJ, Auwerx J. The secret life of NAD<sup>+</sup>: an old metabolite controlling new metabolic signaling pathways. *Endocr Rev.* 2010;31(2):194-223.
293. Wang P, Miao CY. NAMPT as a Therapeutic Target against Stroke. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(12):891-905.
294. Imai S, Guarente L. NAD<sup>+</sup> and sirtuins in aging and disease. *Trends Cell Biol.* 2014;24(8):464-71.
295. Garten A, Schuster S, Penke M, Gorski T, de Giorgis T, Kiess W. Physiological and pathophysiological roles of NAMPT and NAD metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(9):535-46.
296. Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(4):225-238.
297. Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J.* 2007;404(1):1-13.
298. Kane AE, Sinclair DA. Sirtuins and NAD<sup>+</sup> in the Development and Treatment of Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Circ Res.* 2018;123(7):868-885.
299. Rutanen J, Yaluri N, Modi S, Pihlajamäki J, Vanttinen M, Itkonen P, et al. SIRT1 mRNA expression may be associated with energy expenditure and insulin sensitivity. *Diabetes.* 2010;59(4):829-35.
300. Nakahata Y, Sahar S, Astarita G, Kaluzova M, Sassone-Corsi P. Circadian control of the NAD<sup>+</sup> salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science.* 2009 May 1;324(5927):654-7.
301. Lüscher B, Bütepage M, Eckerl L, Krieg S, Verheugd P, Shilton BH. ADP-Ribosylation, a Multifaceted Posttranslational Modification Involved in the Control of Cell Physiology in Health and Disease. *Chem Rev.* 2018;118(3):1092-1136.

302. Vyas S, Matic I, Uchima L, Rood J, Zaja R, Hay RT, et al. Family-wide analysis of poly(ADP-ribose) polymerase activity. *Nat Commun.* 2014;5:4426.
303. D'Amours D, Desnoyers S, D'Silva I, Poirier GG. Poly(ADP-ribosylation) reactions in the regulation of nuclear functions. *Biochem J.* 1999;342:249-68.
304. Amé JC, Spenlehauer C, de Murcia G. The PARP superfamily. *Bioessays.* 2004;26(8):882-93.
305. Schreiber V, Dantzer F, Ame JC, de Murcia G. Poly(ADP-ribose): novel functions for an old molecule. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(7):517-28.
306. Vyas S, Chesarone-Cataldo M, Todorova T, Huang YH, Chang P. A systematic analysis of the PARP protein family identifies new functions critical for cell physiology. *Nat Commun.* 2013;4:2240.
307. Pittelli M, Formentini L, Faraco G, Lapucci A, Rapizzi E, Cialdai F, et al. Inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase: cellular bioenergetics reveals a mitochondrial insensitive NAD pool. *J Biol Chem.* 2010;285(44):34106-14.
308. Rongvaux A, Galli M, Denanglaire S, Van Gool F, Drèze PL, Szpirer C, et al. Nicotinamide phosphoribosyl transferase/pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin is required for lymphocyte development and cellular resistance to genotoxic stress. *J Immunol.* 2008;181(7):4685-95.
309. Dahl TB, Haukeland JW, Yndestad A, Ranheim T, Gladhaug IP, Damås JK, et al. Intracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase protects against hepatocyte apoptosis and is down-regulated in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):3039-47.
310. Alessio M, Roggero S, Funaro A, De Monte LB, Peruzzi L, Geuna M, et al. CD38 molecule: structural and biochemical analysis on human T lymphocytes, thymocytes, and plasma cells. *J Immunol.* 1990;145(3):878-84.
311. Malavasi F, Funaro A, Alessio M, DeMonte LB, Ausiello CM, Dianzani U, et al. CD38: a multi-lineage cell activation molecule with a split personality. *Int J Clin Lab Res.* 1992;22(2):73-80.
312. Mehta K, Shahid U, Malavasi F. Human CD38, a cell-surface protein with multiple functions. *FASEB J.* 1996;10(12):1408-17.

313. Fernández JE, Deaglio S, Donati D, Beusan IS, Corno F, Aranega A, et al. Analysis of the distribution of human CD38 and of its ligand CD31 in normal tissues. *J Biol Regul Homeost Agents*. 1998;12(3):81-91.
314. Takasawa S, Tohgo A, Noguchi N, Koguma T, Nata K, Sugimoto T, et al. Synthesis and hydrolysis of cyclic ADP-ribose by human leukocyte antigen CD38 and inhibition of the hydrolysis by ATP. *J Biol Chem*. 1993;268(35):26052-4.
315. Aksoy P, White TA, Thompson M, Chini EN. Regulation of intracellular levels of NAD: a novel role for CD38. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;345(4):1386-92.
316. Chini EN, Chini CC, Kato I, Takasawa S, Okamoto H. CD38 is the major enzyme responsible for synthesis of nicotinic acid-adenine dinucleotide phosphate in mammalian tissues. *Biochem J*. 2002 ;362:125-30.
317. Dousa TP, Chini EN, Beers KW. Adenine nucleotide diphosphates: emerging second messengers acting via intracellular Ca<sup>2+</sup> release. *Am J Physiol*. 1996;271:C1007-24.
318. Howard M, Grimaldi JC, Bazan JF, Lund FE, Santos-Argumedo L, Parkhouse RM, et al. Formation and hydrolysis of cyclic ADP-ribose catalyzed by lymphocyte antigen CD38. *Science*. 1993;262(5136):1056-9.
319. Lee HC, Aarhus R. A derivative of NADP mobilizes calcium stores insensitive to inositol trisphosphate and cyclic ADP-ribose. *J Biol Chem*. 1995;270(5):2152-7.
320. Lee HC, Aarhus R, Levitt D. The crystal structure of cyclic ADP-ribose. *Nat Struct Biol*. 1994;1(3):143-4.
321. Lee HC, Walseth TF, Bratt GT, Hayes RN, Clapper DL. Structural determination of a cyclic metabolite of NAD<sup>+</sup> with intracellular Ca<sup>2+</sup>-mobilizing activity. *J Biol Chem*. 1989;264(3):1608-15.
322. Liang M, Chini EN, Cheng J, Dousa TP. Synthesis of NAADP and cADPR in mitochondria. *Arch Biochem Biophys*. 1999;371(2):317-25.
323. Khoo KM, Han MK, Park JB, Chae SW, Kim UH, Lee HC, et al. Localization of the cyclic ADP-ribose-dependent calcium signaling pathway in hepatocyte nucleus. *J Biol Chem*. 2000;275(32):24807-17.



324. Adebajo OA, Anandatheerthavarada HK, Koval AP, Moonga BS, Biswas G, Sun L, et al. A new function for CD38/ADP-ribosyl cyclase in nuclear Ca<sup>2+</sup> homeostasis. *Nat Cell Biol.* 1999 Nov;1(7):409-14.
325. Yamada M, Mizuguchi M, Otsuka N, Ikeda K, Takahashi H. Ultrastructural localization of CD38 immunoreactivity in rat brain. *Brain Res.* 1997;756(1-2):52-60.
326. Yalcintepe L, Albeniz I, Adin-Cinar S, Tiryaki D, Bermek E, Graeff RM, et al. Nuclear CD38 in retinoic acid-induced HL-60 cells. *Exp Cell Res.* 2005;303(1):14-21.
327. Sun L, Adebajo OA, Koval A, Anandatheerthavarada HK, Iqbal J, Wu XY, et al. A novel mechanism for coupling cellular intermediary metabolism to cytosolic Ca<sup>2+</sup> signaling via CD38/ADP-ribosyl cyclase, a putative intracellular NAD<sup>+</sup> sensor. *FASEB J.* 2002;16(3):302-14.
328. Orciani M, Trubiani O, Guarnieri S, Ferrero E, Di Primio R. CD38 is constitutively expressed in the nucleus of human hematopoietic cells. *J Cell Biochem.* 2008;105(3):905-12.
329. Hirata Y, Kimura N, Sato K, Ohsugi Y, Takasawa S, Okamoto H, et al ADP ribosyl cyclase activity of a novel bone marrow stromal cell surface molecule, BST-1. *FEBS Lett.* 1994;356(2-3):244-8.
330. Quarona V, Zaccarello G, Chillemi A, Brunetti E, Singh VK, Ferrero E, et al. CD38 and CD157: a long journey from activation markers to multifunctional molecules. *Cytometry B Clin Cytom.* 2013;84(4):207-17.
331. Kover K, Tong PY, Watkins D, Clements M, Stehno-Bittel L, Novikova L, et al. Expression and regulation of nampt in human islets. *PLoS One.* 2013;8(3):e58767.
332. Stephens JM, Vidal-Puig AJ. An update on visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor, an ubiquitously expressed, illusive cytokine that is regulated in obesity. *Curr Opin Lipidol.* 2006;17(2):128-31.
333. Hug C, Lodish HF. Medicine. Visfatin: a new adipokine. *Science.* 2005;307(5708):366-7.
334. de Fougerolles AR, Chi-Rosso G, Bajardi A, Gotwals P, Green CD, Kotliansky VE. Global expression analysis of extracellular matrix-integrin interactions in monocytes. *Immunity.* 2000;13(6):749-58.

335. Newburger PE, Subrahmanyam YV, Weissman SM. Global analysis of neutrophil gene expression. *Curr Opin Hematol.* 2000;7(1):16-20.
336. Nau GJ, Richmond JF, Schlesinger A, Jennings EG, Lander ES, Young RA. Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(3):1503-8.
337. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol.* 2007;178(3):1748-58.
338. Adya R, Tan BK, Chen J, Randeve HS. Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF)/visfatin induces secretion of MCP-1 in human endothelial cells: role in visfatin-induced angiogenesis. *Atherosclerosis.* 2009;205(1):113-9.
339. Adya R, Tan BK, Chen J, Randeve HS. Nuclear factor-kappaB induction by visfatin in human vascular endothelial cells: its role in MMP-2/9 production and activation. *Diabetes Care.* 2008;31(4):758-60.
340. Kim SR, Bae YH, Bae SK, Choi KS, Yoon KH, Koo TH, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1783(5):886-95.
341. Adya R, Tan BK, Punn A, Chen J, Randeve HS. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis. *Cardiovasc Res.* 2008;78(2):356-65.
342. Bae YH, Bae MK, Kim SR, Lee JH, Wee HJ, Bae SK. Upregulation of fibroblast growth factor-2 by visfatin that promotes endothelial angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;379(2):206-11.
343. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia.* 2006;49(8):1909-14.
344. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Retraction. *Science.* 2007;318(5850):565.

345. Harasim E, Chabowski A, Górski J. Lack of downstream insulin-mimetic effects of visfatin/eNAMPT on glucose and fatty acid metabolism in skeletal muscles. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011;202(1):21-8.
346. Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, Rahman R, Haider D, Shnawa N, et al. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(5):605-9.
347. López-Bermejo A, Chico-Julià B, Fernàndez-Balsells M, Recasens M, Esteve E, Casamitjana R, et al. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration. *Diabetes*. 2006;55(10):2871-5.
348. Haider DG, Pleiner J, Francesconi M, Wiesinger GF, Müller M, Wolzt M. Exercise training lowers plasma visfatin concentrations in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4702-4.
349. Retnakaran R, Youn BS, Liu Y, Hanley AJ, Lee NS, Park JW, et al. Correlation of circulating full-length visfatin (PBEF/NAMPT) with metabolic parameters in subjects with and without diabetes: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(6):885-93.
350. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):295-9.
351. Sandeep S, Velmurugan K, Deepa R, Mohan V. Serum visfatin in relation to visceral fat, obesity, and type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. *Metabolism*. 2007;56(4):565-70.
352. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H, et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76(1):24-9.
353. Chan TF, Chen YL, Lee CH, Chou FH, Wu LC, Jong SB, et al. Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *J Soc Gynecol Investig*. 2006;13(5):364-7.
354. Ingelsson E, Larson MG, Fox CS, Yin X, Wang TJ, Lipinska I, et al. Clinical correlates of circulating visfatin levels in a community-based sample. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1278-80.

355. Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2007;56(4):451-8.
356. Berndt J, Klötting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes*. 2005;54(10):2911-6.
357. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):3165-70.
358. Jian WX, Luo TH, Gu YY, Zhang HL, Zheng S, Dai M, et al. The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population. *Diabet Med*. 2006;23(9):967-73.
359. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles AM, Phanavanh B, Lee MJ, et al. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):666-72.
360. Xie H, Tang SY, Luo XH, Huang J, Cui RR, Yuan LQ, et al. Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int*. 2007;80(3):201-10.
361. Pham DV, Park PH. Recent insights on modulation of inflammasomes by adipokines: a critical event for the pathogenesis of obesity and metabolism-associated diseases. *Arch Pharm Res*. 2020;43(10):997-1016.
362. Koka S, Xia M, Zhang C, Zhang Y, Li PL, Boini KM. Podocyte NLRP3 Inflammasome Activation and Formation by Adipokine Visfatin. *Cell Physiol Biochem*. 2019;53(2):355-365.
363. Xia M, Boini KM, Abais JM, Xu M, Zhang Y, Li PL. Endothelial NLRP3 inflammasome activation and enhanced neointima formation in mice by adipokine visfatin. *Am J Pathol*. 2014;184(5):1617-28.
364. Romacho T, Valencia I, Ramos-González M, Vallejo S, López-Esteban M, Lorenzo O, et al. Visfatin/eNamp1 induces endothelial dysfunction in vivo: a role for Toll-Like Receptor 4 and NLRP3 inflammasome. *Sci Rep*. 2020;10(1):5386.

365. Chen Y, Pitzer AL, Li X, Li PL, Wang L, Zhang Y. Instigation of endothelial Nlrp3 inflammasome by adipokine visfatin promotes inter-endothelial junction disruption: role of HMGB1. *J Cell Mol Med.* 2015;19(12):2715-27.
366. Ezzati-Mobaser S, Malekpour-Dehkordi Z, Nourbakhsh M, Tavakoli-Yaraki M, Ahmadpour F, Golpour P, et al. The up-regulation of markers of adipose tissue fibrosis by visfatin in pre-adipocytes as well as obese children and adolescents. *Cytokine.* 2020;134:155193.
367. Bannigida DM, Nayak SB, R V. Serum visfatin and adiponectin - markers in women with polycystic ovarian syndrome. *Arch Physiol Biochem.* 2020;126(4):283-286.
368. Ozkaya M, Cakal E, Ustun Y, Engin-Ustun Y. Effect of metformin on serum visfatin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2010;93(3):880-4.
369. Seow KM, Hwang JL, Wang PH, Ho LT, Juan CC. Expression of visfatin mRNA in peripheral blood mononuclear cells is not correlated with visfatin mRNA in omental adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2011;26(10):2869-73.
370. Plati E, Kouskouni E, Malamitsi-Puchner A, Boutsikou M, Kaparos G, Baka S. Visfatin and leptin levels in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1451-1456.
371. Kim JJ, Choi YM, Hong MA, Kim MJ, Chae SJ, Kim SM, et al. Serum visfatin levels in non-obese women with polycystic ovary syndrome and matched controls. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(2):253-260.
372. Tsouma I, Kouskouni E, Demeridou S, Boutsikou M, Hassiakos D, Chasiakou A, et al. Correlation of visfatin levels and lipoprotein lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovarian stimulation. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(7):516-9.
373. Pepene CE. Evidence for visfatin as an independent predictor of endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(1):119-25.
374. Lajunen TK, Purhonen AK, Haapea M, Ruukonen A, Puukka K, Hartikainen AL, et al. Full-length visfatin levels are associated with inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(3):321-8.

375. Dambala K, Vavilis D, Bili E, Goulis DG, Tarlatzis BC. Serum visfatin, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(7):529-533.
376. Derosa G, D'Angelo A, Romano D, Maffioli P. Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1481-1488.
377. Zahra M, Shah M, Ali A, Rahim R. Effects of Metformin on Endocrine and Metabolic Parameters in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Metab Res.* 2017;49(2):103-108.
378. Hsieh CH, He CT, Lee CH, Wu LY, Hung YJ. Both slow-release and regular-form metformin improve glycemic control without altering plasma visfatin level in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2007;56(8):1087-92.
379. Kadoglou NP, Tsanikidis H, Kapelouzou A, Vrabas I, Vitta I, Karayannacos PE, et al. Effects of rosiglitazone and metformin treatment on apelin, visfatin, and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2010;59(3):373-9.
380. Aigner E, Bachofner N, Klein K, De Geyter C, Hohla F, Patsch W, et al. Retinol-binding protein 4 in polycystic ovary syndrome--association with steroid hormones and response to pioglitazone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1229-35.
381. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Bozoglu E, Muhsiroglu O, Tapan S, et al. The effects of pioglitazone and metformin on plasma visfatin levels in patients with treatment naive type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82(2):214-8.
382. El-Sheikh HM, El-Haggag SM, Elbedewy TA. Comparative study to evaluate the effect of l-carnitine plus glimepiride versus glimepiride alone on insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(1):167-173.
383. Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, D'Angelo A, Fogari E, Palumbo, et al. Orlistat and L-carnitine compared to orlistat alone on insulin resistance in obese diabetic patients. *Endocr J.* 2010;57(9):777-86.
384. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Gravina A, Mereu R, et al. Sibutramine and L-carnitine compared to sibutramine alone on insulin resistance in diabetic patients. *Intern Med.* 2010;49(16):1717-25.

385. Körner A, Garten A, Blüher M, Tauscher R, Kratzsch J, Kiess W. Molecular characteristics of serum visfatin and differential detection by immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4783-91.
386. As AK, Engin M, Türk T. Akut koroner sendrom nedeniyle primer perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda erken koroner arter bypass greft cerrahisinin erken dönem sonuçları. *Eur Res J.* Ocak 2021;7(1):59-65.
387. Nuzzo V, Tauchmanová L, Fonderico F, Trotta R, Fittipaldi MR, Fontana D, et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2002;147(4):453-9.
388. Tuna MM, Doğan BA, Arduç A, İmga NN, Tütüncü Y, Berker D, et al. Impaired endothelial function in patients with mild primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(6):951-6.
389. Lee O, Lee DC, Lee S, Kim YS. Associations between Physical Activity and Obesity Defined by Waist-To-Height Ratio and Body Mass Index in the Korean Population. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158245.
390. Helvacı A, Tipi FF, Belen E. Obeziteye bağlı kardiyovasküler hastalıklar. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2014; 30(1): 5-14
391. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism.* 2019;92:98-107.
392. Kadoglou NP, Sailer N, Moutzouoglou A, Kapelouzou A, Tsanikidis H, Vitta I, et al. Visfatin (nampt) and ghrelin as novel markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010;118(2):75-80.
393. Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, Liu DQ. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(2):202-7.
394. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell.* 2001;104(4):503-16.

395. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-95.
396. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, Øie E, Dahl A, Michelsen A, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation*. 2007;115(8):972-80.
397. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2005;96(9):939-49.
398. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev*. 2006;86(2):515-81.
399. Wu ZH, Zhao SP. Adipocyte: a potential target for the treatment of atherosclerosis. *Med Hypotheses*. 2006;67(1):82-6.
400. McGlothlin JR, Gao L, Lavoie T, Simon BA, Easley RB, Ma SF, et al. Molecular cloning and characterization of canine pre-B-cell colony-enhancing factor. *Biochem Genet*. 2005;43(3-4):127-41.
401. Biver E, Salliot C, Combescure C, Gossec L, Hardouin P, Legroux-Gerot I, et al. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2703-13..
402. Peng XD, Xie H, Zhao Q, Wu XP, Sun ZQ, Liao EY. Relationships between serum adiponectin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese men. *Clin Chim Acta*. 2008;387(1-2):31-5.
403. Zhang H, Xie H, Zhao Q, Xie GQ, Wu XP, Liao EY, et al. Relationships between serum adiponectin, apelin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in post-menopausal Chinese women. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(10):707-11.
404. Van den Bergh R, Florence E, Vlieghe E, Boonefaes T, Grooten J, Houthuys E, et al. Transcriptome analysis of monocyte-HIV interactions. *Retrovirology*. 2010;7:53.
405. Gruodytė R, Jürimäe J, Cicchella A, Stefanelli C, Passariello C, Jürimäe T. Adipocytokines and bone mineral density in adolescent female athletes. *Acta Paediatr*. 2010;99(12):1879-84.



406. Tohidi M, Akbarzadeh S, Larijani B, Kalantarhormozi M, Ostovar A, Assadi M, et al. Omentin-1, visfatin and adiponectin levels in relation to bone mineral density in Iranian postmenopausal women. *Bone*. 2012;51(5):876-81.
407. Śliwicka E, Nowak A, Zep W, Leszczyński P, Pilaczyńska-Szcześniak Ł. Bone mass and bone metabolic indices in male master rowers. *J Bone Miner Metab*. 2015;33(5):540-6.
408. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Lagos K, Kiortsis DN, Tselepis AD, et al. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(1):71-2.
409. Jin H, Jiang B, Tang J, Lu W, Wang W, Zhou L, et al. Serum visfatin concentrations in obese adolescents and its correlation with age and high-density lipoprotein cholesterol. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;79(3):412-8.
410. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(10):1025-38
411. Wikstrand J. Methodological considerations of ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness and lumen diameter. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2007;27(6):341-5.
412. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991;11(5):1245-9.
413. Walker MD, Fleischer J, Rundek T, McMahon DJ, Homma S, Sacco R, et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3849-56.

## **EKLER**

**EK-1: Etik Kurul Onayı**

**Ek-2: Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Araştırma İzni**

