

**UNIVERZITET U BEOGRADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Dr Goran M. Cvijović**

**SEKRECIJA INSULINA I INSULINSKA  
SENZITIVNOST PERIFERNIH TKIVA PRE I  
NAKON RADIKALNOG LEČENJA  
PRIMARNOG HIPERPARATIREOIDIZMA**

**Doktorska disertacija**

**Mentor: Akademik Dragan Micić**

**Beograd, 2015**

**UNIVERSITY OF BELGRADE**

**SCHOOL OF MEDICINE**

**Dr Goran M. Cvijović**

**INSULIN SECRETION AND INSULIN  
SENSITIVITY OF PERIPHERAL TISSUES  
BEFORE AND AFTER RADICAL  
TREATMENT OF PRIMARY  
HYPERPARATHYROIDISM**

**Doctoral Dissertation**

**Mentor: Professor Dragan Micić**

**Belgrade, 2015**

**MENTOR: Akademik Dragan Micić, redovni član SANU i prodekan za redovnu nastavu Medicinsku fakulteta Univerziteta u Beogradu**

**ČLANOVI KOMISIJE:**

1. Prof. dr Miloš Žarković, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Aleksandra Kendereški, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Zoran Hajduković, profesor Medicinskog fakulteta pri Vojnomedicinskoj Akademiji u Beogradu

## SAŽETAK

### INSULINSKA SEKRECIJA I INSULINSKA SENZITIVNOST PERIFERNIH TKIVA PRE I NAKON RADIKALNOG LEČENJA PRIMARNOG HIPERPARATIREOIDIZMA

**Uvod i cilj:** Prethodno je uočeno postojanje insulinske rezistencije i povećana prevalenca oštećene tolerancije na glikozu i tipa 2 dijabetesa kod pacijenata sa primarnim hiperparatireoidizmom. Efekat paratireoidektomije na insulinsku senzitivnost je praćen kontraverznim nalazima u zavisnosti od metode koja je korištena za procenu insulinske senzitivnosti: nije bilo promene kada su korišteni HOMA i QUICKI dok je Minimalnim modelom pokazano značajno poboljšanje insulinske senzitivnosti. Cilj ovog rada je bio da se proceni insulinska senzitivnost pre i nakon paratireoidektomije kod pacijenata sa PHPT putem euglikemijskog hiperinsulinemijskog klampa. **Materijal i metode:** Kod 44 pacijenta sa PHPT i 11 zdravih kontrola komparabilne starosti i indeksa telesne mase procenjivali smo insulinsku senzitivnost (pomoću tehnike klampa, HOMA IR i ISI indeksa), insulinsku sekreciju (putem površine pod krivom za glikemije i insulinemije tokom OGTTa i izračunavajući akutni insulinski odgovor iz podataka dobijenih IVGTTom), lipidni profil i nivo hsCRP kao marker hronične inflamacije. **Rezultati:** Pre operacije vrednosti M indeksa i HOMA IR su ukazivale na postojanje insulinske rezistencije kod pacijenata sa PHPT. Nije bilo razlike u M indeksu ( $3.74 \pm 1.89$  vs  $4.62 \pm 2.27$ ,  $p > 0.05$ ), HOMA IR ( $2.94 \pm 1.39$  vs  $3.29 \pm 0.81$ ,  $p > 0.05$ ), AUC glikoze ( $863.0 \pm 261.3$  vs  $842.3 \pm 165.5$ ,  $p > 0.05$ ), AUC insulina ( $7068.7 \pm 4159.0$  vs  $7229.6 \pm 2581.7$ ,  $p > 0.05$ ), ISI ( $4.73 \pm 2.77$  vs  $4.25 \pm 2.94$ ,  $p > 0.05$ ) i AIR ( $47.89 \pm 32.05$  vs  $38.96 \pm 21.20$ ,  $p > 0.05$ ) između pacijenata sa PHPT i zdravih kontrola. Došlo je do značajnog poboljšanja insulinske senzitivnosti nakon operacije ali preoperativna i postoperativna vrednost M indeksa se nisu razlikovale od zdravih kontrola. Nije uočena

promena u HOMA IR, AUC za glikozu i insulin ISI i AIR, lipidima i hsCRP nakon operacije.

**Zaključak:** Dobili smo značajno poboljšanje insulinske senzitivnosti nakon paratireoidektomije kod pacijenata sa PHPT koristeći klamp tehniku. Postoperativno nije došlo do značajne promene u drugim pokazateljima insulinske senzitivnosti, paramtrima insulinske sekrecije, lipidima i hsCRP.

Ključne reči: primarni hiperparatireoidizam, insulinska senzitivnost, sekrecija insulina

NAUČNA OBLAST: INTERNA MEDICINA

UŽA NAUČNA OBLAST: ENDOKRINOLOGIJA

## ABSTRACT

### INSULIN SECRETION AND INSULIN SENSITIVITY BEFORE AND AFTER SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

**Background and Aims:** Previous studies demonstrated insulin resistance and increased prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). The effect of curative parathyroidectomy on insulin sensitivity was associated with conflicting results depending on which method for measuring the insulin sensitivity has been used. There was no improvement using HOMA and QUICKI while minimal model demonstrated significant improvement in insulin sensitivity. The aim of our study was to evaluate the insulin sensitivity before and after parathyroidectomy in patients with PHPT using a euglycemic clamp. **Material i methods:** Forty-four patients with PHPT and eleven age and body mass index matched healthy controls participated in study protocol. We measured insulin sensitivity using euglycemic clamp technique, HOMA IR and ISI. Insulin secretion was evaluated using area under the curve for glucose and insulin during OGTT and calculating the acute insulin response durin IVGTT. Also, lipid profile and hsCRP were evaluated **Results:** Before surgery M values and HOMA IR suggest insulin resistance in patients with PHPT. There was no difference in M index ( $3.74 \pm 1.89$  vs  $4.62 \pm 2.27$ ,  $p > 0.05$ ), HOMA IR ( $2.94 \pm 1.39$  vs  $3.29 \pm 0.81$ ,  $p > 0.05$ ), AUC glucose ( $863.0 \pm 261.3$  vs  $842.3 \pm 165.5$ ,  $p > 0.05$ ), AUC insulin ( $7068.7 \pm 4159.0$  vs  $7229.6 \pm 2581.7$ ,  $p > 0.05$ ), ISI ( $4.73 \pm 2.77$  vs  $4.25 \pm 2.94$ ,  $p > 0.05$ ) and AIR ( $47.89 \pm 32.05$  vs  $38.96 \pm 21.20$ ,  $p > 0.05$ ) between patients with PHPT and HC. There was significant improvement in insulin sensitivity after parathyroidectomy but both preoperative and postoperative M values were not significantly different in comparison to HC. There were no significant changes in HOMA IR, AUC

glucose, AUC insulin, ISI and AIR before and after therapy, as well in lipid and hsCRP levels. **Conclusion:** we observed significant improvement in insulin sensitivity after parathyroidectomy in patients with PHPT. There was no difference in parameters of insulin secretion before and after parathyroidectomy in patients with PHPT.

Key words: primary hyperparathyroidism, insulin sensitivity, insulin secretion

SCIENTIFIC FIELD: INTERNAL MEDICINE

SPECIFIC SCIENTIFIC FIELD: ENDOCRINOLOGY

## SADRŽAJ

### 1. UVOD

1.1	PRIMARNI HIPERPARATIREOIDIZAM .....	1
1.1.1	DEFINICIJA .....	1
1.1.2	DIJAGNOZA .....	1
1.1.3	ETIOPATOGENEZA .....	2
1.1.3.1	KLASIČNA KLINIČKA PREZENTACIJA .....	3
1.1.3.2	NEKLASIČNA KLINIČKA PREZENTACIJA: KARDIOVASKULARNE MANIFESTACIJE .....	7
1.1.3.2.1	HIPERTENZIJA .....	7
1.1.3.2.2	HIPERTROFIJA LEVE KOMORE .....	8
1.1.3.2.3	KALCIFIKACIJE MIOKARDA I SRČANIH ZALISTAKA.	9
1.1.3.2.4	ENDOTELNA DISFUNKCIJA .....	10
1.1.4	INDIKACIJE ZA OPERATIVNO LEČENJE KOD PACIJENATA SA PHPT .....	11
1.2	INSULINSKA SENZITIVNOST PERIFERNIH TKIVA .....	12
1.2.1	DEFINICIJA .....	12
1.2.2	METODE ZA PROCENU INSULINSKE SENZITIVNOSTI .....	13
1.2.2.1	EUGLIKEMIJSKI HIPERINSULINEMIJSKI KLAMP .....	13
1.2.2.2	INDEKSI INSULINSKE SENZITIVNOSTI IZVEDENI IZ BAZNIH NIVOVA GLIKEMIJE I INSULINA .....	14
1.2.2.3	INDEKSI INSULINSKE SENZITIVNOSTI IZVEDENI IZ OGTT. .	15
1.2.3	PRIMARNI HIPERPARATIREOIDIZAM I INSULINSKA SENZITIVNOST .....	16



1.2.4	LIPIDNI STATUS KOD PACIJENATA SA PHPT .....	18
2.	CILJ RADA .....	20
3.	MATERIJAL I METODE .....	21
3.1	ISPITANICI .....	21
3.2	PROTOKOL ISPITIVANJA .....	23
3.3	BIOHEMIJSKI I HORMONSKI ESEJI .....	25
3.4	STATISTIČKE ANALIZE .....	26
4.	REZULTATI .....	28
5.	DISKUSIJA .....	40
6.	ZAKLJUČCI .....	46
7.	LITERATURA .....	47

## **1. UVOD**

### **1.1 PRIMARNI HIPERPARATIROIDIZAM**

#### **1.1.1 DEFINICIJA**

Primarni hiperparatireoidizam (PHPT) je oboljenje koje se karakteriše autonomnom hipersekrecijom paratireoidnog hormona (PTH), kao posledica hiperplazije, adenoma ili karcinoma štitaste žlezde, što dovodi do hiperkalcemije (1).

#### **1.1.2 DIJAGNOZA**

Laboratorijski, dijagnoza se postavlja na osnovu nivoa kalcijuma i PTH u serumu. PHPT se karakteriše povišenim nivoom kalcijemije i povišenim ili neadekvatno normalnim (obi no u gornjoj polovini normalnih vrednosti) vrednostima PTH (2). Poseban entitet predstavlja normokalcemijski hiperparatireoidizam koji se karakteriše normalnim vrednostima ukupnog i jonizovanog kalcijuma uz perzistentno povišen nivo PTH, ali je neophodno pre postavljanja dijagnoze isključiti druge moguće razloge za navedene nalaze – pre svega nedostatak vitamina D

(3). Pored navedenih, est laboratorijski nalaz u PHPT može biti niskonormalna ili snižena (u 25% slu ajeva) vrednost fosfata u serumu uz poja anu ekskreciju fosfata putem urina, obi no niskonormalna ili snižena vrednost 25-hidroksivitamina D i normalna ili ak povišena vrednost 1,25-dihidroksivitamina D, visokonormalna (retko povišena) alkalna fosfataza, povišen nivo markera koštane sinteze i resorpcije (osteokalcin) i visokonormalna ili povišena (u 40% slu ajeva) kalciureza (4).

### **1.1.3 ETIOPATOGENEZA**

U 80% slucajeva se radi o adenomu paraštitaste žlezde, naj ešce solitarnom ali se u 2-4% slu ajeva može raditi o multiplim adenomima (sporadi no ili familijarno). Pored uobi ajenih mogu se na i i na ektopi nim lokalizacijama - u štitastoj žlezdi, u timusu, gornjem medijastinumu, retroezofagealno, u farinksu i alimentarnoj submukozi ezofagusa (5). U oko 15% slu ajeva radi se o hiperplaziji koja obicno zahvata sve 4 žlezde i koja je karakteristi na za hereditarne sindrome. U hereditarne sindrome u kojima se može o ekivati pojava primarnog hiperparatireoidizma spadaju multipla endokrina neoplazija (MEN) tipovi 1 i 2, familijarni izolovani PHPT i hiperparatireoidizam jaw-tumor sindrome (6, 7). PHPT je naj ešca

endokrinopatija u MEN 1 i skoro uvek se javlja pre 50. godine života, dok je istovremeno MEN 2 PHPT i javlja se u svega 2-4% slučajeva. U okviru ovog sindroma koji nastaje zbog inaktivacije tumor supresor gena kojeg kodira menin (produkt MENIN gena) javljaju se tumori i pankreasa i hipofize. U okviru MEN 2 PHPT se može javiti udružen sa medularnim karcinomom štitaste žlezde i feohromocitomom i nastaje zbog mutacije u RET protoonkogenu. Hiperparatiroidizam jaw-sindrom se prenosi autozomno-dominantno i u njemu je PHPT udružen sa fibromima gornje i donje vilice a često se javljaju i tumori bubrega i materice. U okviru ovog sindroma se značajno može javlja i karcinom paraštitastih žlezdi (15-20% slučajeva). Ovaj sindrom je uzrokovan mutacijom na HRPT2 genu. Familijarni izolovani hiperparatiroidizam podrazumeva hereditarne sindrome kada se isključivo prethodno navedeni (6, 7). Konačno, u svega do 1% slučajeva se radi u karcinomu paraštitastih žlezdi.

### **1.1.3.1 KLASIFIKACIJA I KLINIČKA PREZENTACIJA**

PHPT je sistemsko oboljenje i klinička prezentacija može biti od strane koštanog sistema, bubrega, gastrointestinalnog trakta, kardiovaskularnog sistema i nervnog sistema.

Uglavnom se javlja kod osoba starijih od 50 godina ali se može javiti u bilo kom životnom dobu. Sveukupno, če se javlja kod žena – u 74% slučajeva ali se pre 45 godine života incidence identična u oba pola (1).

U današnje vreme svega 20-30% pacijenata sa PHPT se prezentuje sa simptomima i / ili znacima PHPT i hiperkalcemije, dok je većina asimptomatska (8).

Zajedno sa smanjenjem kliničke prezentacije PHPT značajno se u poslednjih 50 godina smanjila i frekvencija radiografskih manifestacija PHPT – sa 23 na svega 2% (9, 10). Klasične manifestacije PHPT su osteitis fibrosa cystica koja se klinički i radiografski manifestuje smanjenjem mineralizacije, bolom u kostima, subperiostalnom i subhondralnom resorpcijom, „salt and pepper“ nalazom na rtg lobanje, cistama u kostiju i braon tumorima dugih kostiju. Međutim pronalazak osteodenzitometrije omogućio je mnogo senzitivnije i pravovremenije otkrivanje efekta PHPT na kost i posledično povećanog rizika za nastanak fraktura, tako da je merenje koštane gustine elementarni pregled kod pacijenata sa PHPT. Poznato je da PTH deluje katabolički na kortikalnu kost i zato je procena koštane gustine na distalnoj trećini radiusa pouzdano mesto za izvođenje osteodenzitometrije i procenu koštane gustine kod pacijenata sa PHPT – u najvećem broju slučajeva pokazuje smanjenu koštanu gustinu (11). Koštana gustina na nivou lumbalne kraljevice je minimalno smanjena, obično do 5%, dok se koštani sistem regije kuka sastoji od otprilike jednakih delova kortikalne i trabekularne kosti i pokazuje koštanu gustinu koja

se nalazi izme u koštanih gustina kortikalne i trabekularne kosti (radiusa i lumbalne ki me). Ovaj nalaz ukazuje da PTH pored kataboli kog efekta na kortikalnu kost deluje anaboli ki na trabekularnu kost i da kod postmenopauzalnih žena može poboljšati koštanu gustinu na trabekularnoj kosti koja je primarno zahva ena deficitom estrogena (12, 13). Naravno, i ovde se mogu javiti odstupanja te se u 15% pacijenata sa PHPT može dokazati osteopenija na ki mi (14) ali se isto tako može na i i pove ana koštana gustina trabekularne kosti u pore enju sa zdravim kontrolama (15). Zna aj procene koštane gustine se pre svega odnosi na procenu rizika za nastanak fraktura. Pokazano je da pacijenti sa PHPT imaju pove an rizik za frakturu podlaktice (16) dok je pove an rizik za prelom ki menog stuba pokazan samo kod pacijentkinja sa PHPT koje su ispunjavale kriterijume za hirurško le enje PHPT (17). Nakon hirurskog lecenja PHPT dolazi do pobljšanja koštane gustine na nivou celog skeleta koje traje i do 15 godina uz istovremeno zna ajno pove anje perioda bez fraktura u pore enju sa pacijentima koji nisu operisani (18, 19).

Kada je u pitanju zahva enost bubrega kod pacijenata sa PHPT tada pre svega govorimo o bubrežnoj kalkulozi koja se javlja u 15-20% slu ajeva i predstavlja naj eš u komplikaciju PHPT (1). Pored bubrežne kalkuloze mogu se javiti i hiperkalciurija (u oko 40% pacijenata) i nefrokalciinoza, kao i neobjašnjivo smanjenje klirensa kreatinina. Pacijenti sa PHPT i bubrežnom kalkulozom imaju ve u kalciurezu u pore enju sa pacijentima koji nemaju bubrežnu

kalkulozu, međutim sama kalciureza ne predstavlja rizik za nastanak kalkuloze kod pacijenata koji nemaju kalkuluse, odnosno ne nosi prediktivni rizik zbog čega više ne predstavlja kriterijum za paratireoidektomiju (20, 21). To naravno ne znači da se kalciureza ne treba određivati kod pacijenata sa PHPT, ona je neophodna radi diferencijalno-dijagnostički isključenja familijarne hipokalciurijske hiperkalcemije i uvida u aktivnost bolesti.

Gastrointestinalni simptomi hiperkalcemije kod pacijenata sa PHPT su anoreksija, dispepsija i opstipacija (1). Incidenca peptičkog ulkusa kod pacijenata sa sporadičnim PHPT je oko 10% što je isto kao i u opštoj populaciji, dok kada je u pitanju pankreatitis, nije pokazana veća incidenca kod pacijenata sa PHPT i javlja u svega 1.5% slučajeva (22, 23)

Neuromuskularne manifestacije karakteristične za PHPT se ne uočavaju, ranije su u tom smislu tumačeni opšti simptomi kao što su mišićna slabost i malaksalost. Međutim, neuropsihijatrijske i kognitivne promene u vidu depresije, anksioznosti i kognitivne disfunkcije se često opisuju. Pacijenti sa PHPT su imali niži skor na SF-36 anketi za procenu kvaliteta života u svim psihološkim elementima kao i u mentalnoj komponenti, ali nakon operativnog lečenja nije došlo do poboljšanja navedenih parametara (1, 24, 25).

### **1.1.3.2 NEKLASIFIKOVANA KLINIČKA PREZENTACIJA: KARDIOVASKULARNE MANIFESTACIJE**

Retrospektivne studije su pokazale da pacijenti sa PHPT imaju povećan rizik za nastanak kardiovaskularnih oboljenja u poređenju sa opštom populacijom, sa odnosom rizika 1.71 za muškarce i 1.85 za žene. (26). Iz navedenog razloga pored gore navedenih danas se sve više kod pacijenata sa PHPT pominju kardiovaskularne manifestacije. To su hipertenzija, hipertrofija leve komore miokarda, kalcifikacije zalistaka i miokarda i poremećaj vaskularne reaktivnosti (27).

#### **1.1.3.2.1 HIPERTENZIJA**

Hipertenzija je čest nalaz kod pacijenta sa PHPT. Preporučeni mehanizmi za nastanak hipertenzije u PHPT su: povećan nivo kalcijuma, povećan nivo intracelularnog kalcijuma, povišen nivo PTH, hipomagnezija i povišena plazma reninska aktivnost (27). Hiperkalcemija može direktno provocirati skok pre svega sistolnog krvnog pritiska što su demonstrirali Nilsson i sar. infuzijom kalcijuma kod zdravih ispitanika – akutna hiperkalcemija je dovela do doznazavisnog poremećaja endotelne vazodilatacije i sistolne hipertenzije (28)



Direktna infuzija PTH kod zdravih osoba dovodi do hiperkalcemije i hipertenzije (29). Jedan od predloženih mehanizama je povećanje plazma reninske aktivnosti od strane PTH koja je zabeležena u jednom broju pacijenata i koja je reverzibilna nakon uspešne paratireoidektomije što je dovelo i do normalizacije krvnog pritiska (30).

Konačno, poznato je da magnezijemija može uticati na regulisanje tonusa krvnih sudova, odnosno da hipomagnezijemija potencira kontrakcije i vazospazam. Sangal i sar. su hipertenziju kod pacijenata sa PHPT povezali sa hipomagnezijemijom analiziraju i podatke retrospektivno gde su uočili da su vrednosti magnezijuma u serumu bile statistički značajno manje kod pacijenata sa PHPT i hipertenzijom u poređenju sa normotenzivnim pacijentima sa PHPT (31)

U poslednje vreme se međutim sve više pominje da hipertenzija i nije posledica PHPT jer za razliku od ranijih studija u najvećem broju novijih studija nije pokazana normalizacija krvnog pritiska nakon paratireoidektomije (32, 33, 34). Za razliku u rezultatima spekulirano je da je posledica razlike između studija u dužini perioda od operativnog lečenja do retestiranja. Zbog nekonzistentnosti nalaza hipertenzija nije indikacija za operativno lečenje.

#### 1.1.3.2.2 **HIPERTROFIJA LEVE KOMORE**

U toku evaluacije uzroka povećanog kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta pacijenata sa PHPT kod velikog broja pacijenata (preko 60%) je verifikovana hipertrofija leve

komore – i kod normotenzivnih i kod hipertenzivnih pacijenata sa PHPT (35, 36) mada to nije potvrđeno u svim studijama (37). Nakon prvih nalaza spekulirano je da je to posledica hipertenzije ali su Stefanelli i sar. pokazali da je samo 55% sa hipertrofijom leve komore i PHPT bilo hipertenzivno (36). Šta više, nakon uspešne operacije došlo je do regresije hipertrofije što je bilo udruženo sa normalizacijom PTH a bez promene u vrednostima krvnog pritiska kao i broja hipertenzivnih pacijenata (38). Smatra se da je hipertrofija leve komore kod PHPT posledica direktnog dejstva na PHPT na miocite – odnosno da PTH ima hipertrofični efekat na kardiomiocite aktivacijom protein C kinaze. Obzirom da se smatra da je hipertrofija leve komore najjači i nezavisni prediktor kardiovaskularnog morbiditeta kod hipertenzivnih pacijenata ali i u opštoj populaciji moguće je da ista ima ulogu i u povećanom kardiovaskularnom morbiditetu i mortalitetu kod pacijenata sa PHPT (27).

#### **1.1.3.2.3 KALCIFIKACIJE MIOKARDA I SRČANIH ZALISTAKA**

Simultano sa nalazima hipertrofije leve komore ehokardiografski nalazi ukazuju i na postojanje kalcifikacija miokarda i srčanih zalistaka kod pacijenata sa PHPT i to u skoro 74% slučajeva. Ovi nalazi se međutim uglavnom opisuju kod pacijenata sa prosečnom kalcijemijom od 3 mmol/l (36). Druge studije koje su ispitivale pacijente sa blagim PHPT nisu pokazale razliku

u odnosu na kontrolnu grupu (35). Dalje ehosonografski praćenje ovih pacijenata postoperativno nije pokazalo dalju progresiju ovih kalcifikacija (36).

#### **1.1.3.2.4 ENDOTELNA DISFUNKCIJA**

Eksperimentalne studije su pokazale da PTH ima svoje receptore u endotelnim ćelijama krvnih sudova gde reguliše produkciju non-cyclo-oxygenase endotel-zavisnog faktora relaksacije i da u ekscenoj količini smanjuje elastičnost arterijskih krvnih sudova (27). Kliničke studije su pokazale značajno pogoršanje endotelne funkcije procenjivane kroz ishemijom-zavisnu dilataciju na brahijalnim arterijama kod pacijenata sa PHPT u poređenju sa kontrolnom grupom, kao i potpunu normalizaciju nakon uspješne paratireoidektomije što dodatno ukazuje da hiperparatireoidizam direktno deluje na funkciju endotela (39, 40).

Pored navedenih parametara kod pacijenata sa PHPT su ispitivani i debljina intima-medija kompleksa na karotidnim arterijama i provodljivost srčanih impulsa kroz miokard ali rezultati studija koji su se bavili ovim problemima su u potpunosti nekonzistentni.

#### 1.1.4 **INDIKACIJE ZA OPERATIVNO LE ENJE KOD PACIJENATA SA PRIMARNIM HIPERPARATIREOIDIZMOM**

Prema poslednjim preporukama indikacije za hirurško le enje pacijenata sa PHPT su slede e:

- Vrednost kalcijuma u serumu ve a od 1 mg/dl (0.25 mmol/l) u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti.
- Klirens kreatinina ispod 60 ml/min
- Bubrežna kalkuloza
- Smanjenje koštane gustine (T skor < 2.5) odre ivane na bilo kom mestu
- Starost manja od 50 godina

Kod asimptomatskih pacijenata koji ne ispunjavaju kriterijume za hirurško le enje neophodno je jednom godišnje odre ivati nivo kalcijuma u serumu i klirens kreatinina, dok osteodenzitometriju treba raditi svakih 1-2 godine (2, 41).

## **1.2 INSULINSKA SENZITIVNOST PERIFERNIH TKIVA**

### **1.2.1. DEFINICIJA**

Patološko stanje u kome je utvrđena povišena koncentracija endogenih hormona uz njihov smanjen biološki odgovor se naziva hormonska rezistencija. Analogno tome, insulinska rezistencija postoji kad god normalna koncentracija insulina proizvodi manje od normalnog biološkog odgovora (42). Da bi se preciznije shvatila insulinska rezistencija treba posmatrati kroz dve funkcije: maksimalni odgovor na dejstvo hormona i senzitivnost na dejstvo hormona. Maksimalni odgovor se može postići i na bilo kojoj koncentraciji hormona, dok senzitivnost za insulin se dobija analizom krive doza-odgovor, odnosno analizom odgovora koji postoji između minimalnog i maksimalnog i obično se karakteriše koncentracijom insulina koja je neophodna da se postigne polovina maksimalnog odgovora. Što je koncentracija insulina veća a senzitivnost je manja i obrnuto (43). Senzitivnost moramo razlikovati od responzivnosti, tako da snižena responzivnost podrazumeva snižen maksimalni odgovor dok je kod snižene senzitivnosti maksimalan odgovor normalan ali uz veću koncentraciju hormona od normalne (42).

Insulinska rezistencija se može javiti u bilo kom delu metaboličkog puta insulina, počevši od njegove sinteze u beta ćelijama, preko transporta u cirkulaciji do njegovog dejstva na periferna

tkiva. U prvom slučaju dolazi do sinteza abnormalnog insulina koji ne ostvaruje adekvatan biološki odgovor u perifernim tkivima (ostaje očuvana senzitivnost na primenu egzogenog insulina). Insulinska rezistencija na cirkulatornom nivou je imunološki posredovana i podrazumeva prisustvo antitela koja vezuju insulin i onemogućavaju njegovo dejstvo. Konačno, insulinska rezistencija može postojati na receptorskom/postreceptorskom nivou bilo zbog pada broja receptora („down“ regulacija), sinteze abnormalnih receptora, antireceptorskih antitela, kao i dejstva faktora koji smanjuju postreceptorski efekat insulina kao što su citokini, slobodne masne kiseline (44).

## **1.2.2. METODE ZA PROCENU INSULINSKE SENZITIVNOSTI**

### **1.2.2.1 EUGLIKEMIJSKI HIPERINSULINEMIJSKI KLAMP**

Euglikemijski hiperinsulinemijski klamp predstavlja „zlatni standard“ za procenu insulinske senzitivnosti perifernih tkiva. Ova tehnika se zasniva na kvantifikovanju egzogenim insulinom stimulisane potrošnje glikoze. Tokom testiranja brzina infuzije insulina u sistemsku cirkulaciju je konstantna dok je brzina infuzije glikoze varijabilna i služi za održavanje nivoa glikemije na zadatom nivou (obično glikemije našte). Kada se postigne supresija sekrecije

endogenog insulina suprafiziološkim dozama insulina i kada se nivo hiperinsulinemije održava konstantnim koli ina direktno infudovane glikoze predstavlja koli inu egzogenim insulinom stimulisane potrošnje glikoze. U takvoj situaciji brzina infuzije glikoze predstavlja prose nu potrošnju glikoze u stanju stabilne potrošnje glikoze i predstavlja indeks insulinske senzitivnosti - M indeks. Na postojanje insulinske rezistencije ukazuje vrednost M indeksa manja od 4.7 mg/kg/min (45).

#### **1.2.2.2. INDEKSI INSULINSKE SENZITIVNOSTI IZVEDENI IZ BAZNIH NIVOVA GLIKEMIJA I INSULINA**

Obzirom na kompleksnost izvo enja euglikemijskog hiperinsulinemijskog klampa na ve em broju ispitanika iz kalkulacija dobijenih putem euglikemijskog klampa i Minimalnog modela (46) izvedeni su surogati za procenu insulinske senzitivnosti izvedeni iz vrednosti glikemija i insulinemija uzetih na tašte.

1. HOMA IR indeks koji se izra unava na osnovu slede e formule:  $HOMA\ IR = \frac{\text{glikemija (mmol/l)} \times \text{insulin (mU/l)}}{22.5}$  (47).
2. Sli an matemati ki model predstavlja i QUICKI koji predstavlja logaritmovanu varijantu u cilju smanjenja prevelikih oscilacija i kalkiše se na osnovu slede e

formule:  $QUICKI = 1 / [\log (I0) + \log (G0)]$ , gde je I0 insulin našte a G0 glikemija našte (48).

### **1.2.2.3 INDEKSI INSULINSKE SENZITIVNOSTI IZVEDENI IZ ORALNOG TESTA OPTERE ENJA GLIKOZOM (OGTT)**

Smatra se da tokom OGTTa postoji me usobna interakcija između beta- elija pankreasa i perifernih tkiva osetljivih na insulin. Vrednosti glikemija i insulinemija tokom ovog testa nam daju dve vrste podataka: dobijamo informaciju o odgovoru beta- elija pankreasa na stimulaciju glikozom (sekreciji insulina) i senzitivnosti perifernih tkiva na insulin. U poslednjem delu testa dolazi do skoka glikemija a potom i do skoka insulinemija – na osnovu dinamike odgovora glikemija/insulinemija definisan je „insulinogeni indeks“ na osnovu koga se procenjuje odgovor beta želijske na stimulaciju, a isti podaci se koriste i za procenu insulinske senzitivnosti perifernih tkiva. (49, 50)

Danas se u praksi naj češće primenjuje tzv Matsudina indeks insulinske senzitivnosti – ISI koji se dobija izračunavanjem iz svih vrednosti glikemija i insulinemija tokom OGTTa koristeći formulu  $ISI = 10000 / (glikemija\ našte \times insulinemija\ našte) / (srednja\ vrednosti\ glikemije\ tokom$



testa x srednja vrednost insulinemija tokom testa). Vrednosti ISI indeksa se kreću od 0 do 12 i što su niže ukazuju na manju insulinsku senzitivnost (51).

### **1.2.3 PRIMARNI HIPERPARATIREODIZAM I INSULINSKA SENZITIVNOST**

Prethodne studije su pokazale postojanje insulinske rezistencije i povećanu prevalencu oštećene tolerancije na glikozu i tipa 2 dijabetesa (T2DM) kod pacijenata sa PHPT (52, 53, 54, 55). Pored T2DM, kod ovih pacijenata je verifikovana i povećana prevalenca kardiovaskularnih faktora rizika kao što su hiperlipidemija, hipertenzija i gojaznost, kao i povećana prevalenca metaboličkog sindroma (27, 56, 57, 58, 59). Sa druge strane, Tassone i sar. (60) su pokazali da prevalenca metaboličkog sindroma kod pacijenata sa PHPT nije veća od prevalence u opštoj populaciji. Takođe, prevalenca T2DM kod pacijenata sa PHPT je bila povećana samo kod pacijenata starosne dobi od 64 do 75 godina u poređenju sa opštom populacijom u Mišigenskom regionu (61).

Postoji pozitivna korelacija između kalcijemije i insulinske senzitivnosti kako kod pacijenata sa PHPT tako i kod pacijenata sa T2DM sa normalnom funkcijom paraštitastih žlezdi, pri čemu istovremeno nije pokazano postojanje korelacija između insulinske senzitivnosti i PTH

(62, 63). Suprotno tome, kod zdravih ispitanika, sa o uvanom tolerancijom na glikozu, klamp studije su ukazale na negativnu korelaciju izme u nivoa PTH i insulinske senzitivnosti (64). Pacijenti sa normokalcemijskim PHPT su imali nižu insulinsku senzitivnost u pore enju sa zdravim kontrolama ali nije bilo razlike u prevalenci ošte ene glikemije našte, IGT i T2DM izme u ove dve grupe (65). Druge studije, iz iste države, nisu pokazale postojanje insulinske rezistencije i poreme aje metabolizma glikoze kod pacijenata sa normokalcemijskim PHPT (66).

Efekat uspešne paratireoidektomije na insulinsku senzitivnost je tako e pra en konfliktnim rezultatima. Ve ina istraživa a nije pokazala poboljšanje insulinske senzitivnosti nakon paratireoidektomije koriste i surogat indekse insulinske senzitivnosti (HOMA, QUICKI)(67, 68, 69, 70, 71, 72). Kautzky-Willer i sar. su koristili tehniku Minimalnog modela i uo ili zna ajno poboljšanje insulinske senzitivnosti nakon hirurške intervencije, dok nije bilo razlike u glikoznoj efektivnosti, bazalnoj insulinemiji i insulinskom odgovoru na stimulaciju (52). Kona no, grupa endokrinih hirurga je pokazala bilo stabilizaciju bilo poboljšanje glikoregulacije kod 77% pacijenata sa še ernom bolesti (i u tipu 1 i u tipu 2) i PHPT nakon paratireoidektomije. Njihov zaklju ak je bio da je prisustvo še erne bolesti kod pacijenata sa PHPT jedna od indikacija za paratireoidektomiju (73).

#### **1.2.4 LIPIDNI STATUS KOD PACIJENTA SA PRIMARNIM HIPERPARATIREOIDIZMOM**

Podaci o efektu primarnog hiperparatireoidzma na lipidni status su, kao i kada je u pitanju insulinska rezistencija, dosta protivretni. U većem broju studija koje su se bavile ovom tematikom je pokazano da pacijenti sa PHPT imaju povišene vrednosti lipida i da su one značajno veće od kontrolne grupe. To se pre svega manifestuje kroz povišen nivo ukupnog holesterola i triglicerida i niže vrednosti HDL, u nekim studijama i povišenim nivvom LDL holesterola (56, 68, 71, 74). Nakon paratireoidektomije neke studije su pokazale poboljšanje lipidnog statusa, bilo u celini bilo samo triglicerida, nezavisno od toga dali se radilo o blagoj ili izraženoj formi PHPT (56, 68, 71, 74, 75). Razlog za pojavu hiperlipidemije kod pacijenata sa PHPT se pre svega tumači postojanjem insulinske rezistencije koja je odgovorna za nizak HDL i hipertrigliceridemiju, kao i smanjenjem bubrežne funkcije koje vodi hiperholesterolemiji (27).

Pored hiperlipidemije traženi su i drugi mogući razlozi za postojanje povećanog kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa PHPT. Između ostalih, pokazano je da pacijenti sa PHPT imaju veću težinu, odnosno indeks telesne mase (BMI), veću količinu masnog tkiva i više abdominalnu distribuciju istog u poređenju sa njihovim eukalcijemskim kontrolama (27, 57). Takođe, kod pacijenta sa PHPT je uočeno postojanje hiperurikemije (56), ali se ta stanja metabolički

process nastanka kod pacijenata sa PHPT neznata. Moguće je da u pitanju sekundarni fenomen u insulinskoj rezistenciji. Ranije studije su ukazale da hiperurikemija može biti udružena sa kardiovaskularnim morbiditetom (76).

## **2. CILJ RADA**

Dizajniranjem ove doktorske teze bili su postavljeni slede i ciljevi:

1. Procena insulinske senzitivnosti perifernih tkiva i insulinske sekrecije kod pacijenata sa primarnim hiperparatireoidizmom.
2. Procena lipidnog statusa kod pacijenata sa primarnim hiperparatireoidizmom
3. Uspostavljanje eventualnih korelacija između insulinske sekrecije i insulinske senzitivnosti perifernih tkiva sa nivoima kalcijuma, fosfata, PTH, vitamina D i parametara koštane aktivnosti (osteokalcin i beta cross-laps).
4. Efekat radikalnog (hirurškog) lečenja primarnog hiperparatireoidizma na insulinsku senzitivnost perifernih tkiva, insulinsku sekreciju i lipidni status kod pacijenata sa primarnim hiperparatireoidizmom.

### 3. MATERIJAL I METODE

#### 3.1. ISPITANICI

U ispitivanju je učestvovalo 44 pacijenta sa PHPT i 11 zdravih kontrola (ZK) komparabilne starosti i BMI. Kao zdrave kontrole su uključeni pacijenti koji su bili upućeni u našu Kliniku zbog difuzne i / ili nodozne strume. Svi su imali normalnu funkciju štitaste žlezde, isključeno je postojanje hroničnog tireoiditisa i drugih pratilaca oboljenja koja bi mogla da utiču na nivo insulinske senzitivnosti. Pre testiranja su svi pacijenti potpisali informisanu pristanak odobren od strane Etičkog Komiteta. Pacijenti kod kojih je prethodno dijagnostikovano T2DM su isključeni iz studije. Bazične demografske, antropometrijske i biohemijske karakteristike pacijenata sa PHPT i ZK su date u Tabeli 1 izuzev lipidnog profila koji je prikazan u Tabeli 2.

	POL (Z/M)	DOB	BMI	KALCIJUM (mmol/l)	JONIZOVANI KALCIJUM	FOSFATI (mmol/l)	PTH <sup>r</sup> (ng/ml)	M INDEKS	HOMA IR	AUC GLC	AUC INSULIN	ISI	AIR
<b>PACIJENTI SA PHPT</b>	39/5	57.41 ± 8.67	26.09 ± 4.07	2.97 ± 0.22	1.51 ± 0.13	0.79 ± 0.14	149.7 (102)	3.74 ± 1.89	2.94 ± 1.39	863.0 ± 261.3	7068.8 ± 4159.0	4.73 ± 2.77	47.89± 32.05
<b>ZDRAVE KONTROLE</b>	10/1	57.73 ± 5.76	26.20 ± 4.57	2.48 ± 0.10	1.22 ± 0.05	1.08 ± 0.13	37.5 (27)	4.62 ± 2.28	3.29 ± 0.81	842.2 ± 165.5	7229.6 ± 2581.7	4.25 ± 2.94	38.96± 21.20

Tabela 1. Bazni demografski, antropometrijski i biohemijski parametri pacijenata sa PHPT i kontrolne grupe. Podaci su prikazani kao srednja vrednost  $\pm$  sd; † podaci za PTH su prikazani kao median(IQR).

<b>PARAMETRI</b>	<b>PACIJENTI SA PHPT</b>	<b>KONTROLNA GRUPA</b>	<b>p vrednost</b>
<b>UKUPNI HOLESTEROL</b>	6.34 $\pm$ 1.41	6.44 $\pm$ 1.39	p > 0.05
<b>HDL HOLESTEROL</b>	1.33 $\pm$ 0.33	1.48 $\pm$ 0.38	p > 0.05
<b>LDL HOLESTEROL</b>	4.14 $\pm$ 1.3	3.93 $\pm$ 1.02	p > 0.05
<b>TRIGLICERIDI</b>	1.87 $\pm$ 0.80	1.79 $\pm$ 1.23	p > 0.05
<b>Lp (a)</b>	0.19 $\pm$ 0.26	0.23 $\pm$ 0.18	p > 0.05
<b>APO A1</b>	1.63 $\pm$ 0.34	1.80 $\pm$ 0.69	p > 0.05
<b>APO A2</b>	329.43 $\pm$ 78.87	355.31 $\pm$ 66.46	p > 0.05
<b>APO B</b>	1.22 $\pm$ 0.29	1.20 $\pm$ 0.46	p > 0.05
<b>APO E</b>	49.76 $\pm$ 11.04	49.93 $\pm$ 24.31	p > 0.05

TABELA 2. Lipidni profil kod pacijenata sa PHPT i zdravih kontrola.

### **3.2. PROTOKOL ISPITIVANJA**

Svakom ispitaniku su urađena 3 testa - Standardni Test oralnog opterećenja glikozom (OGTT; 75 g), Intravenski test opterećenja glikozom (IVGTT) i euglikemijski hiperinsulinemijski klamp – sa razmakom od najmanje jednog dana između testova. Svi testovi su izvršeni nakon prekonog gladovanja pre i 3 meseca nakon uspešne paratireoidektomije.

Pre svakog testa u 07:30 asova plasirana je braunila u venu kubitalne regije. Za izvršenje klampa dodatna braunila je plasirana u venu kubitalne regije suprotne ruke. Prva je korištena za infuziju brzodelujućeg insulina i 20% rastvora glikoze. Brzina infuzije insulina (Actrapid HM, Novo Nordisk) je bila 100mU/kg/h, dok je glikemija održavana na nivou glikemije naše menjaju i brzinu infuzije glikoze. Druga braunila se koristila za uzimanje uzoraka krvi i zagrevana je na 60°C da bi se postigla arterijalizacija venske krvi, što je važno za određivanje nivoa glikemija. Zagrevanje je dobijeno korištenjem fena sa Perspex kutijom kod koje se zagrevani deo ruke uočava.

Podaci iz OGTTa su korišteni za izračunavanje sledećih parametara: HOMA IR, površine pod krivom (AUC) za glikozu i insulin i ISI.



HOMA IR je izrađena koristeći sledeću formulu:  $\text{glikemija na\{te} \times \text{insulin na\{te} / 22.5$ .

AUC za glikozu i AUC za insulin su izrađeni koristeći Trapezoidno pravilo.

Indeks insulinske osjetljivosti (ISI) je izrađan iz podataka dobijenih iz OGTTa koristeći formulu:  $\text{ISI} = 10.000 / \sqrt{[(\text{srednja vrednost insulina} \times \text{srednja vrednost glikemija tokom OGTT}) \times (\text{glikemija na\{te} \times \text{insulin na\{te})]}$  (51).

Podaci iz IVGTT su korišćeni za izrađivanje akutnog insulinskog odgovora (AIR). AIR pokazuje prvu fazu insulinskog odgovora i izrađuje se kao srednja povećanja insulina iznad bazne vrednosti na osnovu insulinemija merenih u 2, 3, 4, 5, 6, 8 i 10 minuta nakon maksimalne stimulacije (300 mg/kg) sa intravenskim bolusom glikoze (77).

Insulinska osjetljivost je izrađana putem klampa i prikazana kroz vrednost M indeksa.

U okviru lipidnog statusa određivan je nivo ukupnog holesterola, HDL-holesterola, LDL-holesterola, triglicerida, Apo A1, Apo B, Apo A2 i Apo E. Određivan je nivo CRPa u smislu procene hronične inflamacije u stanjima insulinske rezistencije.

### 3.3. BIOHEMIJSKI I HORMONSKI ESEJI

Uzorci svih pacijentkinja za određenu analizu su mereni istim tipom eseja.

Vrednost glikemije je određivana Beckman-ovim analizatorom (glukozo-oksidadni metod, Randox, UK, mmol/l). Vrednosti ukupnog, HDL i LDL holesterola i triglicerida, kao i APO A1, Apo B, Apo A2 i Apo E su određivane standardnim enzimskim metodama (holesterol: holesterol oksidaza, Randox, UK, mmol/l; trigliceridi: glicerol-3-fosfat oksidaza, Randox, UK, mmol/l, apolipoproteini i Lp(a) određivani nefelometrijski, Behring, Nemačka, g/l).

Korištena je RIA metoda za određivanje nivoa insulina (mU/l; INEP, Zemun; CV unutar kita je bio 3.84, 2.51 i 5.24% za koncentracije 15.4, 31.7 and 117.0 mU/l, CV između kitovaje bio 8.53, 7.70 and 10.70% za gore navedene koncentracije), PTH (pg/ml, Cisbio Bioassays, France; CV unutar kita je bio 7.5, 2.1 and 4.2% za koncentracije 5.7, 93.6 and 875 pg/ml, CV između kitova je bio 6.8, 2.7 and 3.4% za koncentracije 5.7, 97.9 and 887 pg/ml), -CrossLaps (ng/ml, Cobas, Roche Diagnostics; CV unutar kita je bio 8.4, 2.8 and 3.8% za koncentracije 0.051, 2.35 and 4.62 ng/ml, CV između kitova je bio 5.7, 1.7 and 2.4% za koncentracije 0.058, 2.37 and 4.64 ng/ml) i ukupnog osteokalcina (ng/ml, Cisbio Bioassays, France; CV unutar kita je bio 3.1, 3.0 and 3.3% za koncentracije 6.01, 35.6 and 169 ng/ml, CV između kitova je bio 2.0, 2.0 and 2.3% za koncentracije 6.11, 34.5 and 160 ng/ml) levels. Vitamin D je određivan HPLC analizom (µg/l;

Chromsystems Instruments&Chemicals, Germany; CV unutar kita je bio 3.0, 0.9 and 1.9% za koncentracije 24.9, 58.9 and 89.9  $\mu\text{g/l}$ , CV izme u kitova je bio 3.3 i 2.3% za koncentracije 25.2 and 90.4  $\mu\text{g/l}$ ).

### **3.4. STATISTI KE ANALIZE**

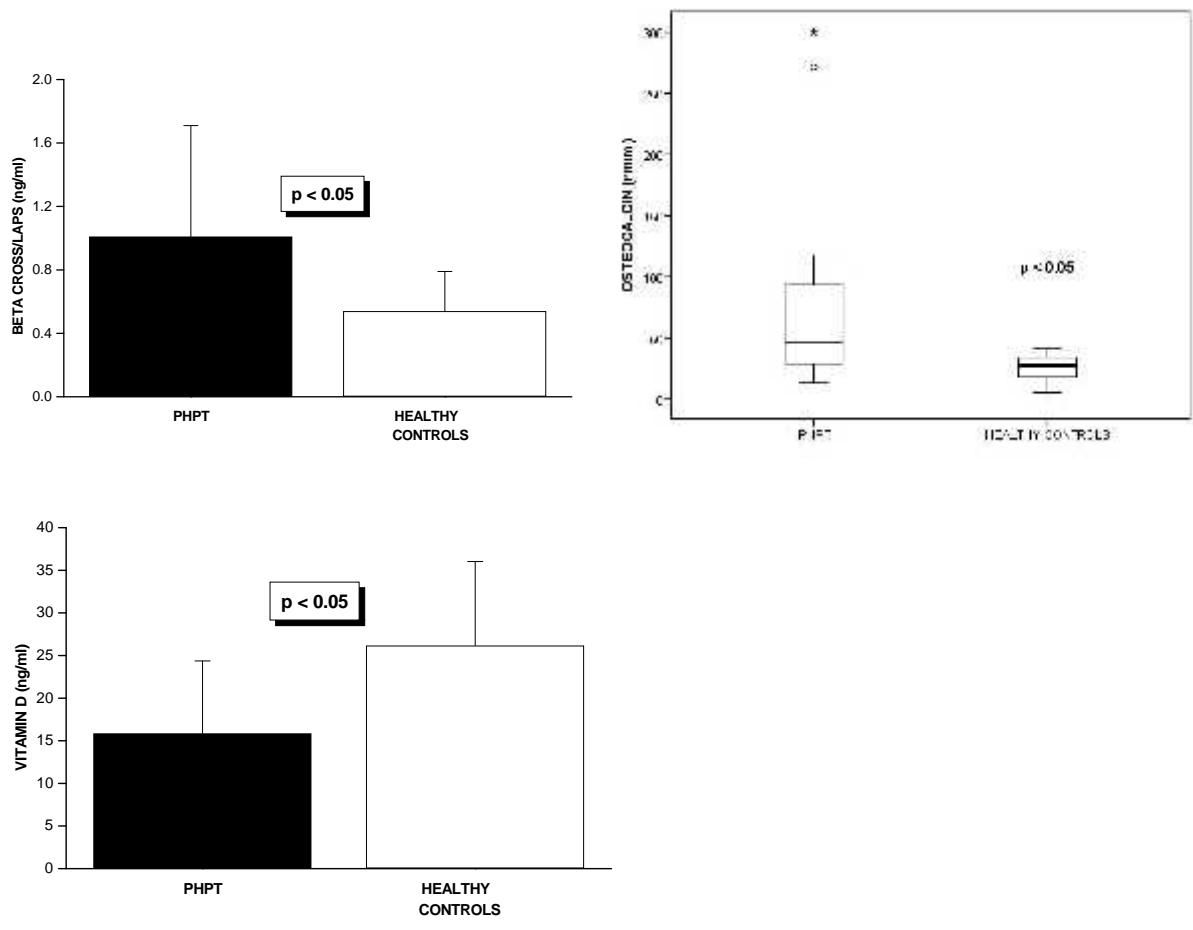
Podaci su imali normalnu distribuciju i prezentovani su kao srednje vrednosti sa standardnom devijacijom. Dok su neravnomerno raspore eni podaci prikazani kao medijana sa interkvartalnim rangovima (IQR). Nominalni podaci su predstavljeni kao apsolutni brojevi sa procentima. Razlike izme u pacijenata sa PHPT i ZK u kontinuiranim varijablama su pore ene primenom Studentovog t-testa za nezavisne uzroke (za parametrijske varijable) i Mann-Whitney U testa za nezavisne uzroke (za neparametrijske varijable), u zavisnosti od distribucije podataka. Nominalni podaci su analizirani koriste i Hi-kvadrat test. Razlike u vrednostima M indeksa, HOMA IR i ISI izme u grupa sa razli itim nivoom kalcijuma su evaluirane pomo u one-way ANOVA testa. Korelacije izme u kalcijuma, fosfata, PTH, vitamina D, osteokalcina i beta cross/lapsa i insulinske senzitivnosti i parametara insulinske sekrecije su procenjivane pomo u koeficijenta Pearson-ove korelacije I koeficijenta Spearman-ove korelacije, u zavisnosti od padataka. Promene u insulinskoj senzitivnosti, parametrima insulinske sekrecije i beta/cross lapsa

pre i nakon operativnog lečenja su određivane Studentskim t-testom za vezane uzorke dok je za osteokalcin korišten Wilcoxon Signed Rank test. U svim testovima vrednost  $p < 0.05$  je smatrana za statističku značajnost. Statističke analize su izvođene koristeći IBM SPSS statistički softver (SPSS for Windows, release 21.0, SPSS, Chicago, IL).

#### 4. REZULTATI

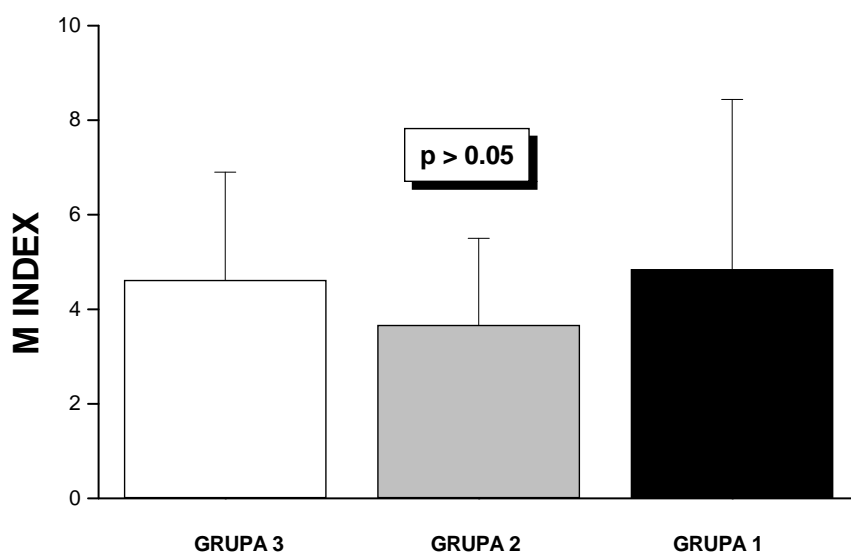
Preoperativne vrednosti M indeksa i HOMA IR ukazuju na postojanje insulinske rezistencije kod pacijenata sa PHPT. Nije bilo razlike u vrednosti M indeksa ( $3.74 \pm 1.89$  vs  $4.62 \pm 2.27$ ,  $p > 0.05$ ), HOMA IR ( $2.94 \pm 1.39$  vs.  $3.29 \pm 0.81$ ,  $p > 0.05$ ), AUC glikoze ( $863.0 \pm 261.3$  vs  $842.3 \pm 165.5$ ,  $p > 0.05$ ), AUC insulina ( $7068.7 \pm 4159.0$  vs  $7229.6 \pm 2581.7$ ,  $p > 0.05$ ), ISI ( $4.73 \pm 2.77$  vs  $4.25 \pm 2.94$ ,  $p > 0.05$ ) i AIR ( $47.89 \pm 32.05$  vs.  $38.96 \pm 21.20$ ,  $p > 0.05$ ) izme u pacijenata sa PHPT i ZK (Tabela 1).

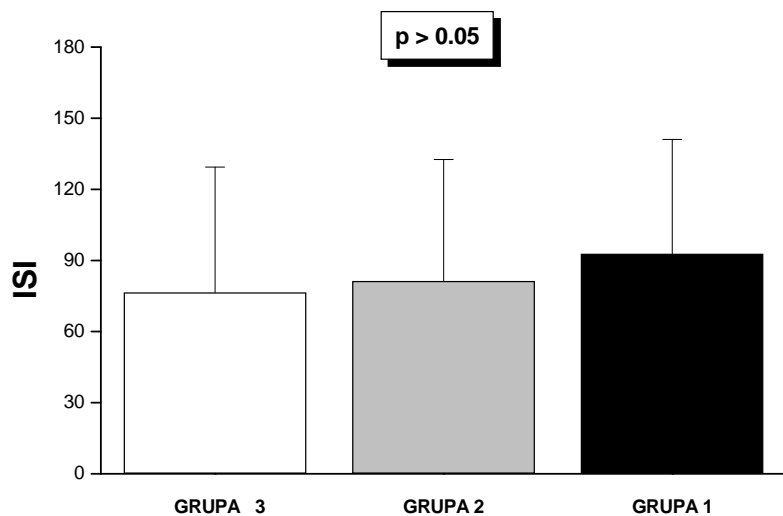
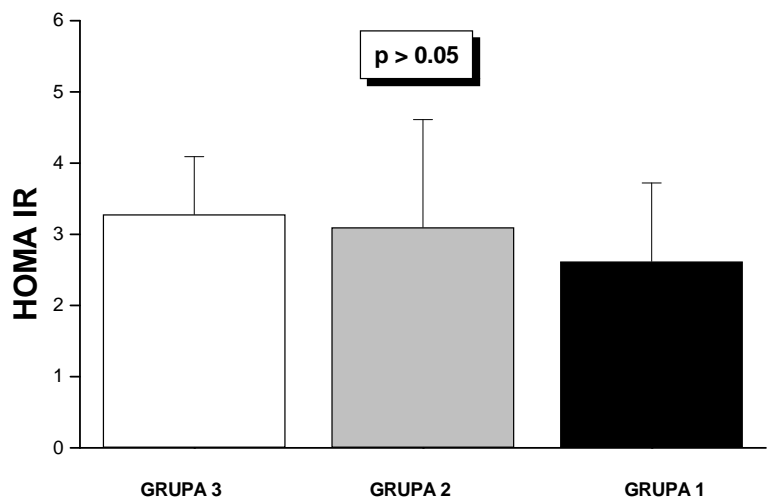
Postojala je zna ajna razlika u nivou osteokalcina, beta cross/lapsa i vitamina D izme u pacijenata sa PHPT i zdravih kontrola (Grafikon 1).



Grafikon 1. Vrednosti osteokalcina, beta cross-laps i vitamina D kod pacijenata sa PHPT i kontrolne grupe.

U cilju procene efekta nivoa kalcijuma na insulinsku senzitivnost podelili smo pacijente u 3 grupe: Grupu 1 (pacijenti sa težom formom PHPT - Ca > 2.99 mmol/l), Grupu 2 (pacijenti sa blažom formom PHPT - Ca 2,65-2.99 mmol/l) i Grupu 3 (ZK). Nije dobijena razlika između grupa u vrednosti M indeksa, HOMA IR i ISI (Grafikon 2).



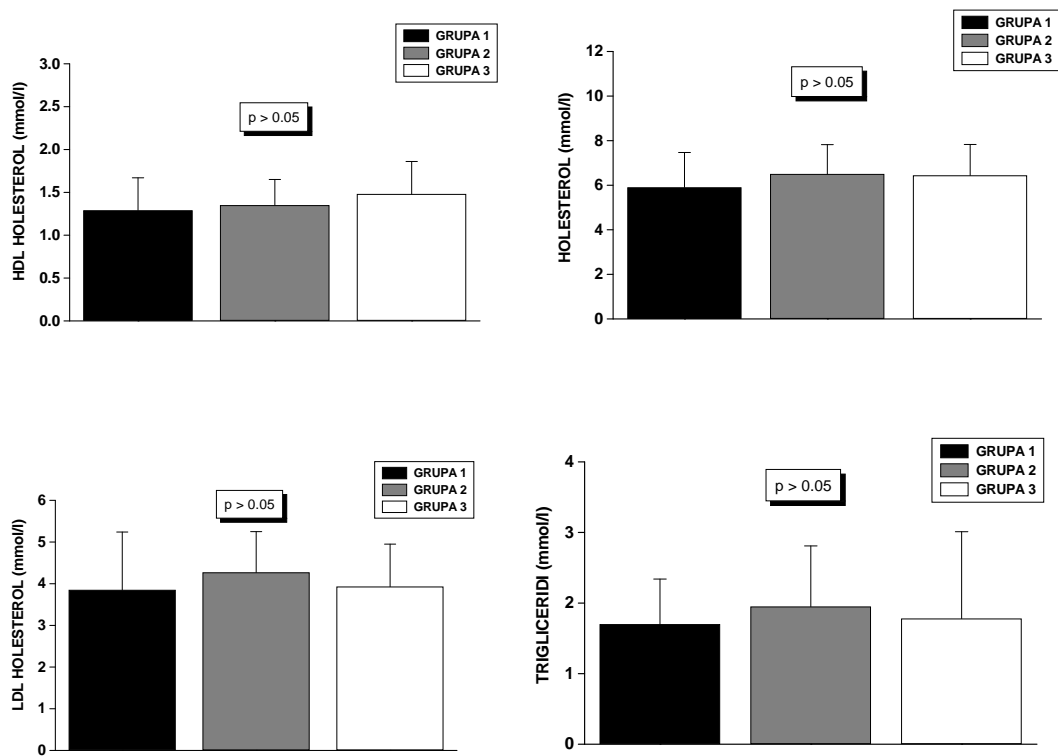


Grafikon 2. Vrednosti M, HOMA IR i ISI indeksa kod pacijenata sa težim oblikom PHPT (Grupa 1), blažim oblikom PHPT (Grupa 2) i kontrolne grupe (Grupa 3).



Nismo dobili korelacije izme u nivoa kalcijuma, fosfata, PTH, vitamina D, osteokalcina i beta cross/lapsa i parametara insulinske sekrecije i senzitivnosti (M index, HOMA IR, AUC glikoze, AUC insulina, ISI i AIR).

Istovremeno, nismo dobili razliku u nivou ukupnog, HDL i LDL-holesterola i triglicerida izme u ove 3 grupe pacijenata (Grafikon 3), kao i u nivou Apo A1, Apo B, Apo A2, Apo E i Lp (a) (Tabela 3).

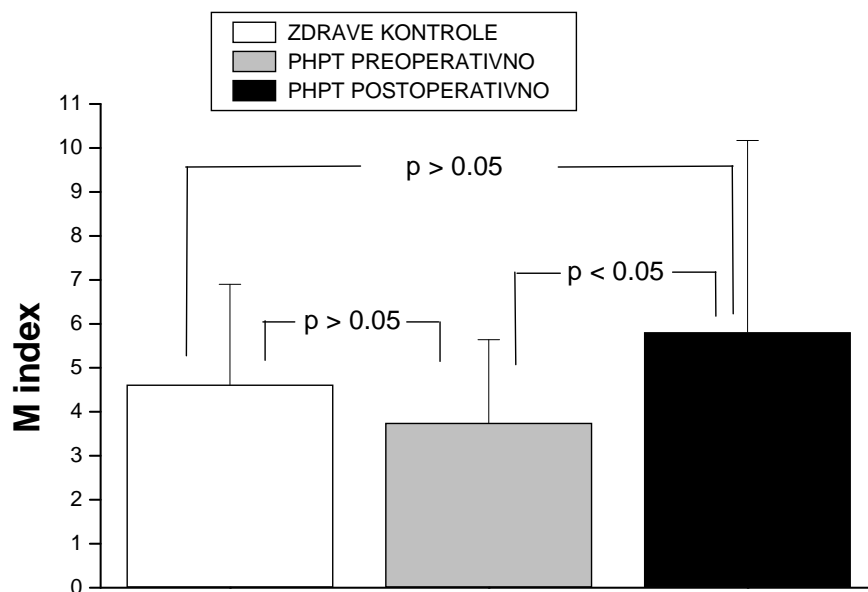


Grafikon 3. Vrednosti ukupnog, HDL i LDL-holesterola i triglicerida kod pacijenata sa težim oblikom PHPT (Grupa 1), blažim oblikom PHPT (Grupa 2) i kontrolne grupe (Grupa 3).

<b>PARAMETRI</b>	<b>GRUPA 1</b>	<b>GRUPA 2</b>	<b>GRUPA 3</b>	<b>ZNA AJNOST</b>
<b>APO A1</b>	1.51 ± 0.29	1.68 ± 0.35	1.80 ± 0.69	p > 0.05
<b>APO A2</b>	312.5 ± 70.4	335.5 ± 82.2	355.3 ± 66.5	p > 0.05
<b>APO B</b>	1.17 ± 0.31	1.23 ± 0.38	1.20 ± 0.46	p > 0.05
<b>APO E</b>	43.0 ± 11.1	51.9 ± 10.3	49.9 ± 24.3	p > 0.05
<b>Lp (a)</b>	0.17 ± 0.06	0.19 ± 0.05	0.23 ± 0.05	p > 0.05

Tabela 4. Vrednosti apolipoproteina i Lp(a) kod pacijenata sa težim oblikom PHPT (Grupa 1), blažim oblikom PHPT (Grupa 2) i kontrolne grupe (Grupa 3).

Nakon paratireoidektomije euglikemijskim hiperinsulinemijskim klampom je pokazano da je došlo je do značajnog poboljšanja insulinske senzitivnosti. Međutim, i preoperativne i postoperativne vrednosti M indeksa se nisu statistički značajno razlikovane od vrednosti M indeksa ZK (Grafikon 4).



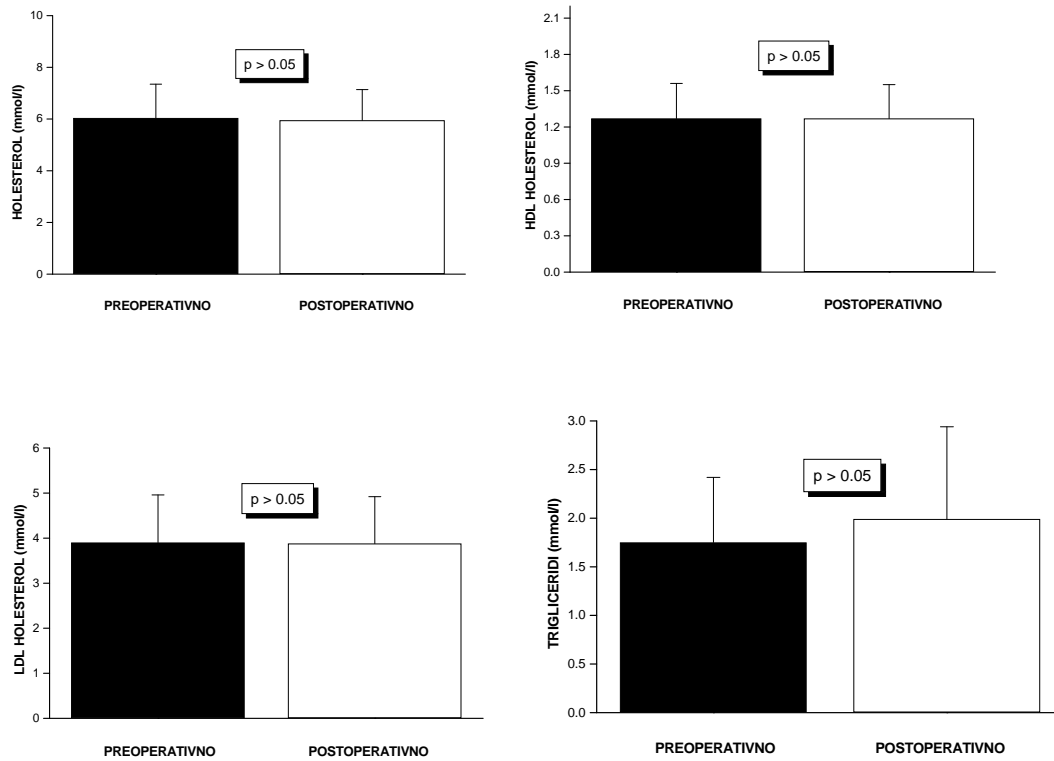
Grafikon 4. Vrednosti M indeksa pre i nakon operativng le enja kod pacijenata sa PHPT i kontrolne grupe.

Postoperativno nije došlo do statisti ki zna ajne promene u nivou HOMA IR, AUC glikoze, AUC insulina, ISI i AIR u odnosu na preoperativne vrednosti. Dobijeno je statisti ki zna ajno smanjenje u nivou osteokalcina i beta cross/lapsa nakon paratireoidektomije (Tabela 4).

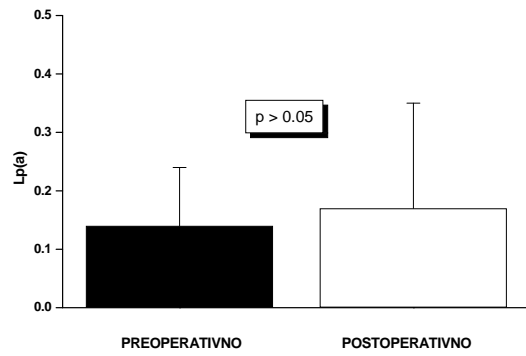
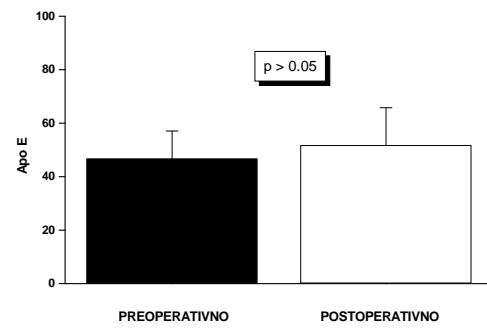
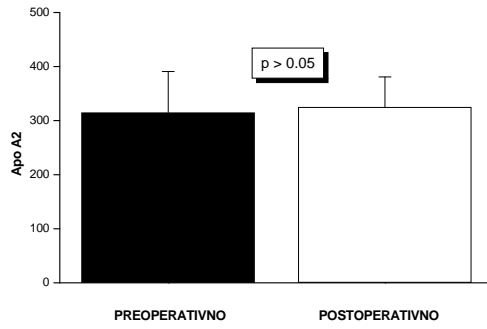
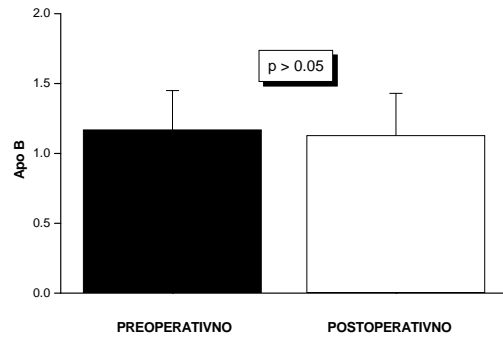
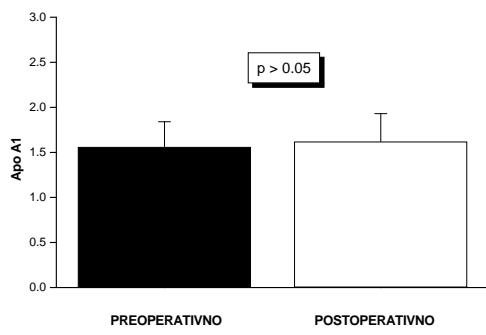
	HOMA IR	ISI	AUC GLIKOZE	AUC INSULIN	AIR	OSTEOKALCIN †	BETA CROSS /LAPS	M
<b>PRE OPER.</b>	2.94 ± 1.39	4.73 ± 2.77	863.0 ± 261.3	7068.8 ± 4159.0	47.9 ± 32.1	68.5(185.0)	1.02 ± 0.69	
<b>POSLE OPER.</b>	3.23 ± 1.81	4.80 ± 2.35	887.5 ± 312.4	6088.6 ± 3748.9	35.84 ± 42.1	35.5(33.0)*	0.48 ± 0.35*	4.09 ± 2.75 5.79 ± 4.36*

Tabela 4. Vrednosti indeksa insulinske senzitivnosti i insulinske sekrecije pre i nakon operativnog le enja PHPT. Podaci su prikazani kao srednja vrednost ± sd; † podaci za osteokalcin su prikazani kao medijana (IQR). (\*p < 0.05)

Što se ti e lipidnog statusa kod pacijenata sa PHPT su verifikovane preoperativno lako povišene vrednosti ukupnog i LDL holesterola i triglicerida, ali koje nisu bile statisti ki signifikantno ve e od vrednosti lipida kod kontrolne grupe (Tabela 2). Nakon paratireoidektomije je nije došlo do zna ajne redukcije nivoa lipida (Grafikoni 5 i 6)

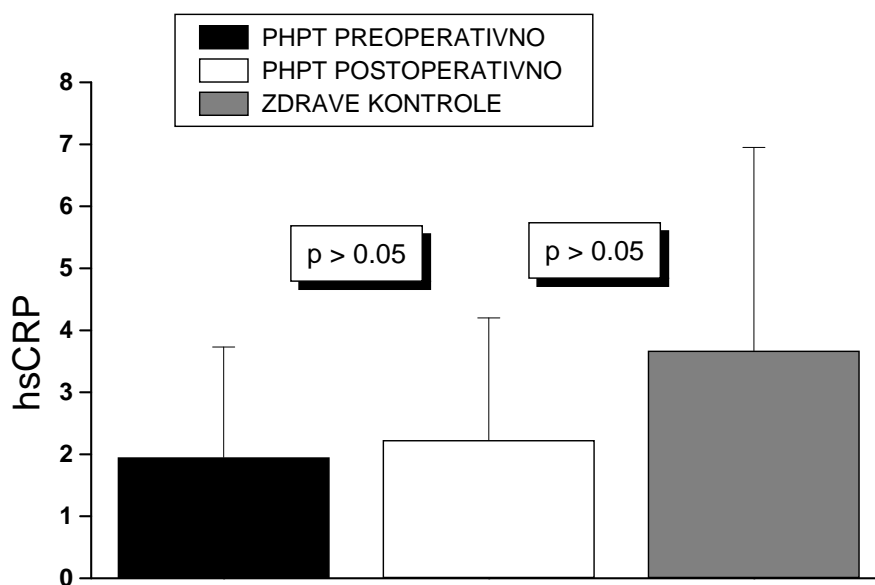


Grafikon 5. Vrednosti ukupnog, HDL i LDL- holesterola i triglicerida pre nakon operativnog le enja kod pacijenata sa PHPT.



Grafikon 6. Vrednosti ApoA1, ApoB, ApoA2, ApoE i Lp(a) pre i nakon operativnog le enja kod pacijenata sa PHPT.

Preoperativne vrednosti hsCRPa kod pacijenata sa PHPT su bile normalne i nisu se razlikovale od vrednosti hsCRPa kod ZK. Postoperativno nije došlo do promene u nivou hsCRPa (Grafikon 7).



Grafikon 7. Vrednosti hsCRP pre i postoperativno kod pacijenata sa PHPT i kod zdravih kontrola.

Obzirom da se ispitivala insulinska senzitivnost, insulinska sekrecija i lipidni status važno je napomenuti da se vrednosti BMI se nisu razlikovale pre i nakon operativnog le enja ( $26.22 \pm 4.24$  vs  $26.67 \pm 3.96$  kg/m<sup>2</sup>,  $p > 0.05$ ).

Kako je PHPT oboljenje koje se uglavnom javlja u starijoj životnoj dobi i esto udruženo sa pove anom telesnom masom, odnosno indeksom telesne mase od zna aja je da smo dobili zna ajne korelacije izme u starosti pacijenata i BMI ( $r = 0.285$ ,  $p < 0.05$ ), AUC glikemije ( $r = 0.295$ ,  $p < 0.05$ ) i AIR ( $r = - 0.396$ ,  $p < 0.05$ ), kao i BMI i M indeksa ( $r = - 0.34$ ,  $p < 0.05$ ) i HOMA IR ( $r = 0.41$ ,  $p < 0.05$ ).



## 5. DISKUSIJA

U našoj grupi pacijenata sa PHPT preoperativno smo pokazali postojanje insulinske rezistencije koristeći i euglikemijski hiperinsulinemijski klamp kao metod za procenu istog. Tri meseca nakon uspešne paratireoidektomije došlo je do statistički značajnog poboljšanja u nivou insulinske senzitivnosti. Međutim obe, i preoperativne i postoperativne, vrednosti M indeksa se nisu razlikovale od vrednosti M indeksa ZK. Nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima parametara insulinske sekrecije (AUC glikoze, AUC insulina, AIR) pre i nakon operacije, kao ni u vrednostima između pacijenata sa PHPT i ZK. Približno iste rezultate su dobili i Prager i sar. (78) koji su takođe koristili klamp i Kautzky-Willer A i sar. (52) koji su koristili Minimalni model za procenu insulinske senzitivnosti. U obe studije retestiranje je bilo sprovedeno u period do 3 meseca od hirurškog lečenja (52, 78).

Kada smo procenjivali insulinsku senzitivnost koristeći i HOMA IR i ISI indekse nismo dobili razlike nakon hirurškog lečenja što je pokazano i u drugim studijama (67, 68, 69, 70, 71, 72). Bollerslev J i sar. su sprovedeli retestiranje 2 godine nakon operativnog lečenja ali opet razlika u HOMA IR indeksu nije dobijena (67). činjenica da se razlika u insulinskoj senzitivnosti može uočiti korišćenjem samo komplikovanih tehnika kao što su euglikemijski hiperinsulinemijski klamp i minimalni model ukazuju da razlika mala i bez većeg kliničkog značaja.

Proces starenja je udružen sa smanjenjem insulinske sensitivnosti (79, 80), mada su novije studije pokazale da su gojaznost i fizička neaktivnost više odgovorni za nastanak insulinske rezistencije kod starijih osoba nego starost per se (81). Meta-analize su pokazale da pacijenti sa PHPT imaju veće u telesnu težinu u poređenju sa zdravim kontrolama (57). I starije životno doba i povećana telesna težina verovatno doprinose insulinskoj rezistenciji u ovoj kod pacijenata sa PHPT. To može biti i objašnjenje zašto su zdrave kontrole, komparabilne prema životnom dobu, takođe insulinske rezistentne i verovatno zato nije dobijena razlika u insulinskoj senzitivnosti između u njima i pacijenata sa PHPT. Hteli smo da izbegnemo korišćenje mladih i normalno uhranjenih zdravih kontrola jer bi one sigurno imale bolju insulinsku senzitivnost nego naši pacijenti sa PHPT ali to onda ne bi bile komparabilne grupe, odnosno bila bi pogrešna selekcija zdravih kontrola.

Švedski autori su pokazali da je povećanje kalcijemije značajno udruženo sa smanjenjem insulinske senzitivnosti u kohorti starijih muškaraca, ali nije dobijena udruženosti između u nivoa kalcijuma i AIR (82). I u ovoj grupi je korišten euglikemijski hiperinsulinemijski klamp za kvantifikovanje insulinske senzitivnosti, što smo i mi učinili. Hipofosfatemija je čest nalaz kod pacijenata sa PHPT i može biti odgovorna za oštećenu responzivnost na insulin (83). U kohorti od 881 ispitanika sa oštećenom tolerancijom na glikozu fosfatemija je pozitivno korelirala sa insulinskom senzitivnosti, ali ne i sa insulinskom sekrecijom. Nije bilo korelacija između u

kalcijemija i insulinske senzitivnosti. U ovoj studiji je insulinska senzitivnost izra unavana iz podataka dobijenih OGTT-om i studijama klampa (84).

Mi smo podelili pacijente u 3 različite grupe – teža forma PHPT, blaga forma PHPT i zdrave kontrole radi procene eventualnog efekta kalcijuma i PTH u serumu na insulinsku senzitivnost i insulinsku sekreciju. Nismo dobili značajnu razliku u M indeksu, HOMA IR, AUC glikemije, AUC insulina i AIR između grupa. Nismo dobili korelacije između nivoa kalcijuma, fosfata i PTH i parametara insulinske senzitivnosti i sekrecije. Tassone F i sar. su pokazali da kalcijemija značajno i kao nezavisan faktor doprinosi smanjenoj insulinskoj senzitivnosti kod pacijenata sa PHPT koriste i indekse insulinske senzitivnosti dobijene iz podataka iz OGTTa (QUICKI i - ISI) (60). Sa druge strane, Kumar i sar. nisu dobili nikakve korelacije između insulinske senzitivnosti i PTH, jonizovanog kalcijuma i fosfata kod pacijenata sa PHPT koriste i tehniku klampa (85). Očigledno je da metod koji se koristi za procenu insulinske senzitivnosti ima ključnu ulogu u interpretaciji rezultata.

Osteokalcin, pored njegove uloge markera koštanog metabolizma, negativno korelira sa insulinskom rezistencijom, količinom masnog tkiva i glikemijom našte dok pozitivno korelira sa insulinskom senzitivnosti i insulinskom sekrecijom i kod pacijenata sa normalnom tolerancijom na glikozu i kod pacijenata sa dijabetesom (86, 87, 88, 89, 90). Pacijenti sa tipom 2 dijabetesa imaju niže vrednosti osteokalcina u poređenju sa pacijentima sa normalnom i oštećenom

tolerancijom na glikozu (90). Kod pacijenata sa PHPT nivo osteokalcina je značajno veći u odnosu na kontrolnu grupu, pozitivno je korelirao sa insulinskom sensitivnošću procenjenom kroz HOMA2-S% indeks i nezavisno prediktovalo nivo HOMA2-S%. Nakon paratireoidektomije došlo je do značajnog smanjenja i nivoa osteokalcina ali nije promena u insulinskoj sensitivnosti (72). Kod naših pacijenata nismo uočili postojanje udruženosti između nivoa osteokalcina i parametara insulinske senzitivnosti i insulinske sekrecije. Možemo spekulirati da efekat PHPT na kosti prevazilazi efekte osteokalcina na metabolizam glikoze i insulina. Kao posledica toga dobili smo više vrednost osteokalcina kod pacijenata sa PHPT u poređenju sa ZK, što je suprotno od onoga što vidimo kod drugih pacijenata sa insulinskom rezistencijom.

Epidemiološke studije su pokazale postojanje negativne korelacije između nivoa vitamina D, insulinske rezistencije i rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja (91, 92). Kod postmenopausalnih žena nivo vitamina D je negativno korelirao sa gojaznošću, trigliceridima i metaboličkim sindromom ali ne i sa nivoom holesterola, HOMA-IR i HOMA-B (92). Brill i sar. nisu našli postojanje povezanosti između nivoa vitamina D i insulinske rezistencije koristeći tehniku euglikemijskog klampa za procenu insulinske senzitivnosti. Istovremeno, pokazali su da niže vrednosti vitamina D u plazmi nisu povezane sa akumulacijom masti u jetri i težinom NASH (93). Pacijenti sa PHPT imaju veću prevalencu deficita vitamina D u poređenju sa zdravim kontrolama. Nakon paratireoidektomije nivo vitamina D poraste ali 40% pacijenata ostane sa

deficitom vitamina D (74). Norenstedt S. i sar. su saopštili sa u njihovoj grupi pacijenata sa PHPT 76% je imalo insuficijenciju vitamina D. Nakon paratireoidektomije uvedena je suplementacija sa vitaminom D ali sem ja eg smanjenja nivoa vitamina D nije uo en drugi efekat ove suplementacije. Nije bilo promene u HOMA IR nakon godinu dana suplementacije vitaminom D i nije bilo korelacija između HOMA-IR i PTH, 25-OH-D i jonizovanog kalcijuma (94). Kod pacijenata sa PHPT tako e smo dobili niže vrednosti vitamina D u pore enju sa kontrolnom grupom ali nismo uo ili postojanje povezanosti između insulinske senzitivnosti i nivoa vitamina D.

U okviru procene metaboli kog profila pacijenata sa PHPT i efekta paratireoidektomije na isti odre ivali smo lipidni status pre i nakon operativnog le enja. Preoperativno verifikovana je pre svega povišena vrednost ukupnog i LDL holesterola i triglicerida, kao i Apo E ali se vrednosti nisu razlikovale od kontrolne grupe ispitanika. Tako e, vrednosti lipida se nisu razlikovale ni kada smo podelili pacijente na one sa kalcijemijom ve om od 3 mmol/l i one sa blagim PHPT što dodatno ukazuje na odsustvo povezanosti nivoa kalcijemije i lipidnog statusa. Postoperativno, nije došlo do zna ajne promene u nivo lipida, odnosno apolipoproteina i Lp (a). U najve em broju studija koje su procenjivale efekat paratireoidektomije na insulinsku rezistenciju i lipidni status tako e nije dobijena promena lipidnog statusa nakon operacije (67, 68, 69, 70, 71, 72). U manjem broju studija je dobijena redukcija nivoa lipida koja se održavala i do 5 godina operacije

(74, 75). Razlog za postojanje hiperlipidemije kod pacijenata sa PHPT je verovatno, pored insulinske rezistencije i redukovane bubrežne funkcije (27) i prekomerna težina (57).

Obzirom na postojanje insulinske rezistencije i pojačan kardiovaskularni rizik kod pacijenata sa PHPT hteli smo da proverimo i status eventualne hronične inflamacije kroz nivo hsCRPa. Dobili smo potpuno normalne vrednosti hsCRPa u našoj grupi ispitanika sa PHPT i poput Farahnak i sar. nismo dobili razliku u nivou hsCRP između pacijenata sa PHPT i zdravih kontrola, kao ni promene u nivou hsCRP nakon operativnog lečenja što ukazuje da hronična inflamacija nije najverovatnije razlog povećanog kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa PHPT.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Pacijenti sa primarnim hiperparatireoidizmom su bili insulin rezistentni i imali su blagu hiperlipidemiju ali se u navedenim parametrima i u parametrima insulinske sekrecije (AIR i AUC) nisu razlikovali od kontrolne grupe komparabilne po starosti i BMI tako da se ne mogu isti pripisati samo primarnom hiperparatireoidizmu.
2. Nismo pokazali postojanje povezanosti između insulinske senzitivnosti perifernih tkiva i insulinske sekrecije i parametara funkcije paratiroidnih žlezdi (nivoa kalcijuma, fosfata, PTH, vitamina D i markera koštanog metabolizma).
3. Nakon 3 meseca od uspešne paratiroidektomije euglikemijskim hiperinsulinemijskim klampom je verifikovano značajno poboljšanje insulinske senzitivnosti dok primenom HOMA IR i ISI indeksa to nije bio slučaj.
4. Nije uočena promena u parametrima insulinske sekrecije i lipidnom statusu 3 meseca nakon uspešne paratiroidektomije.

## 7. LITERATURA

1. Gasser RW. Clinical aspects of primary hyperparathyroidism: clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Wien Med Wochenschr* 2013; 163: 397-402.
2. Khan AA, Bilezikian JP, Potts JT Jr. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 333-334.
3. Silverberg SJ, Bilezikian JP. „Incipient“ primary hyperparathyroidism: a „forme fruste“ of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5348-5352
4. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. In: *Endocrinology* (Ed: DeGroot LJ, Jameson JL), 6th Edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, 1176-1197, 2010.
5. Attie JN, Bock G, Auguste L. Multiple parathyroid adenomas: report of thirty-three cases. *Surgery* 1990; 108: 1014-1020.
6. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658-5671.
7. Marx SJ, Simmonds SF, Agarwal SK et al. Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: special expressions and special managements. *J Bone Min Res* 2002; 17: N37-43.
8. Pallan S, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2012; 344: e1013.doi: 10.1136/bmj.e.1013.



9. Cope O. The story of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1966; 21 (1): 174-182.
10. Silverberg SJ, Shane E, DeLaCruz L, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Mineral Res* 1989; 4: 283-291.
11. Bilezikian JP, Silverberg SJ, Shane E et al. Characterization and evaluation of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Mineral Res* 1991; 6: 585-589.
12. Beck HS, Jensen JE, Rasmussen L et al. Effects on bone geometry, density and microarchitecture in the distal radius but not the tibia in women with primary hyperparathyroidism; a case-control study using HR-pQCT. *J Bone Mineral Res* 2010; 25: 1941-1947.
13. Rubin MR, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as an anabolic therapy. *Drugs* 2005; 65: 2481-2498.
14. Silverberg SJ, Locker FG, Bilezikian JP. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4007-4012.
15. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, et al. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 930-938.

16. Khosla S, Melton LJ III, Wermers RA et al. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population based study. *J Bone Mineral Res* 1999; 14: 1700-1707.
17. Vignali E, Viccica G, Diacinti D et al. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2306-2312.
18. Sankaran S, Gamble G, Bolland M et al. Skeletal effects of interventions in mild primary hyperparathyroidism: a meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1653-1662.
19. Vestergaard P, Mosekilde L. Parathyroid surgery is associated with a decreased risk of hip and upper arm fractures in primary hyperparathyroidism. *Ann Int Med* 2004; 255: 108-114.
20. Odvina CV, Sakhaee K, Heller HJ et al. Biochemical characterization of primary hyperparathyroidism with and without kidney stones. *Urol Res* 2007; 35: 123-128.
21. Khan AA, Bilezikian JP, Potts Jr. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 333-334.
22. Bess MA, Edis JA, van Heerden JA. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or causal association. *JAMA* 1980; 243: 246-247

23. Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS et al. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2115-2118.
24. Roman S, Sosa JA. Psychiatric and cognitive aspects of primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 1-5.
25. Bollerslev J, Janssønn S, Møllerup CL et al. Medical observation, compared to parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1687-1692.
26. Hedback G, Oden A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism – an update. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 271-276.
27. Garcia de la Torre N, Wass JAH, Turner HE. Parathyroid adenomas and cardiovascular risk. *Endocrine-related cancer* 2003; 10: 309-322.
28. Nilsson IL, Rastad J, Johansson K, Lind L. Endothelial vasodilatory function and blood pressure response to local and systemic hypercalcemia. *Surgery* 2001; 130: 986-990.
29. Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, Cooke CR. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertension* 1986; 2: 360-370.

30. Gennari C, Nami R, Gonnelli S. Hypertension and primary hyperparathyroidism: the role of adrenergic and renin-angiotensin-aldosterone systems. *Miner Electr Metab* 1995; 21: 77-81.
31. Sangal AK, Kevwich M, Rao DS, Rival J. Hypomagnesemia and hypertension in primary hyperparathyroidism. *South Med J* 1989; 82: 1116-1118.
32. Ringe JD. Reversible hypertension in primary hyperparathyroidism – pre and postoperative blood pressure in 75 cases. *Klin Wochenschr* 1984; 62: 465-469.
33. Farahnak P, Ring M, Caldahl K, Farnebo LO, Eriksson MJ, Nilsson IL. Cardiac function in mild primary hyperparathyroidism and the outcome after parathyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 461-467.
34. Sancho JJ, Rouco J, Riera-Vidal R, Sitger-Serra A. Long-term effects of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism on arterial hypertension. *World J Surg* 1992; 16: 732-735.
35. Dalberg K, Brodin LA, Juhlin-Dannfelt, Farnebo LO. Cardiac function in primary hyperparathyroidism before and after operation. An echocardiographic study. *Eur J Surgery* 1996; 162: 171-176.

36. Stefanelli T, Abela C, Frank H et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow up. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 197-202.
37. Nuzzo V, Tauchmanova L, Fonderico F et al. Increased intima-media thickness of carotid arter wall, normal blood preasure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 453-459.
38. Piovesan A, Molineri N, Casasso F et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of succesful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 321-328.
39. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J i Lind L. Endothelial vasodilatory difunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathroidectomy. *Surgery* 1999; 126: 1049-1055.
40. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr on behalf of the Third International Workshop on the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol metab* 2009; 94: 335-339.
41. Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K et al. Impaired flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 813-818.

42. Kahn CR. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism* 1978; 27: 1893-1902.
43. Mici D. Insulinska rezistencija: definicija problema i evolucija koncepta. U: Mici D (ured.): *Insulinska rezistencija*, Medicinska knjiga, Beograd 1994: 9-12.
44. Hotamisligil GS, Shargii NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-90.
45. DeFronzo R, Tobin J, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237 (3): E214-223.
46. Bergman RN, Prager A, Volund A Olefsky M. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest* 1987; 79: 790-800.
47. Matthews D, Hosker J, Rudenski A et al. Homeostasis model assesment: insulin resistance and  $\beta$ -cel function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
48. Katz A, Nambi S, Mather K et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-2410.

49. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilisation of glucose in man. *Am J Physiol* 1981; 240: E630-639.
50. Matsuda, DeFronzo R. In vivo measurements of insulin sensitivity in humans. U: *Clinical Research in diabetes and Obesity. Part I: Methods, Assessment, and metabolic regulation.* Ur: Draznin B, Rizza R, Totowa NJ, Humana Press, 1997: 23-65.
51. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-1470.
52. Kautzky-Willer A, Pacini G, Niederle B, Scherntaner G, Prager R. Insulin secretion, insulin sensitivity and hepatic insulin extraction in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Clin Endocrinol* 1992; 37 (2): 147-155.
53. Procopio M, Magro G, Cesario F, Piovesan A, Pia A, Molineri N, Borretta G. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med* 2002; 19 (11): 958-961.
54. Cheung PS, Thompson NW, Brothers WE, Vinik AI. Effect of hyperparathyroidism on the control of diabetes mellitus. *Surgery* 1986; 100: 1039-1047.

55. Ljunghall S, Palmaer M, Akerstrom G, Wide L. Diabetes mellitus, glucose tolerance and insulin response to glucose in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Eur J Clin Invest* 1983; 13: 373-377.
56. Lundgren E, Ljunghall S, Akerstrom G, Hetta J, Mallmin H, Rastad J. Case-control study on symptoms and signs of 'asymptomatic' primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1998; 124: 980-986.
57. 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): 1525-1530.
58. Procopio M, Barale M, Bertaina S, Sigrist S, Mazzetti R, Loiacono M, Mengozzi G, Ghigo E, Maccario M. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms. *Endocrine*. 2013 Nov 28. [Epub ahead of print].
59. Luigi P, Chiara FM, Laura Z et al. Arterial Hypertension, Metabolic Syndrome and Subclinical Cardiovascular Organ Damage in Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism before and after Parathyroidectomy: Preliminary Results. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:408295. doi: 10.1155/2012/408295. Epub 2012 Jun 7.



60. Tassone F, Gianotti L, Baffoni C, Cesario F, Magro G, Pellegrino M, Emmolo L, Maccario M, Borretta G. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2012; 35 (9): 841-846.
61. Cardenas MG, Vigil KJ, Talpos GB, Lee MW, Peterson E, Rao DS. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2008; 14 (1): 69-75.
62. Tassone F, Procopio M, Gianotti L, Visconti G, Pia A, Terzolo M, Borretta G. Insulin resistance is not coupled with defective insulin secretion in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med* 2009; 26: 968-973.
63. Yamaguchi T, Kanazawa I, Takaoka S, Sugimoto T. Serum calcium is positively correlated with fasting plasma glucose and insulin resistance, independent of parathyroid hormone, in male patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2011; 60: 1334-1339.
64. Chiu K, Chuang LM, Lee N, Ryu J, McGullam J, Tsai G, Saad M. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. *Metabolism* 2000; 49 (11): 1501-1505.

65. Ayturk S, GURSOY A, Tutuncu NB, Ertugrul DT, Demirag NG. Changes in insulin sensitivity and glucose and bone metabolism over time in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (11): 4260-4263.
66. Cakir I, Unluhizarci K, Tanriverdi F, Elbuken G, Karaca Z, Kelestimur F. Investigation of insulin resistance in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 2012; 42: 419-422.
67. Bollerslev J, Rosen T, Mollerup C, Nordenstrom J, Baranowski M, Franco C, Pernow Y, Isaksen G, Godang K, Ueland T, Janson S and on behalf of SIPH Study Group. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (7): 2255-2261.
68. Almqvist EG, Bondeson AG, Bondeson L, Mellstrom D, Svensson J. Factors influencing insulin sensitivity in patients with mild primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Scand J Clin Lab Invest* 2012; 72 (2): 92-99.
69. Bhadada SK, Bhansali A, Shah VN, Rao DS. Changes in serum leptin and adiponectin concentrations and insulin resistance after curative parathyroidectomy in moderate to severe primary hyperparathyroidism. *Singapore Med J* 2011; 52 (12): 890-893.

70. Rudman A, Pearson ER, Smith D, Srivastava R, Murphy MJ, Leese GP. Insulin resistance before and after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism-a pilot study. *Endocr Res* 2010; 35 (2): 85-93.
71. Ishay A, Herer P, Luboshitzky R. Effects of successful parathyroidectomy on metabolic cardiovascular risk factors in patients with severe primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2011; 17 (4): 584-590.
72. Gianotti L, Piovesan A, Croce CG, Pellegrino M, Baffoni C, Cesario F, Visconti G, Borretta G, Tassone F. Interplay between serum osteocalcin and insulin sensitivity in primary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int* 2011; 88: 231-237.
73. Richards ML, Thompson NW. Diabetes mellitus with hyperparathyroidism: another indication for parathyroidectomy? *Surgery*. 1999 Dec;126(6):1160-6.
74. Farahnak P, Larfars G, Sten-Linder M, Nilsson IL. Mild primary hyperparathyroidism: vitamin D deficiency and cardiovascular risk markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 2112-2118.
75. Hagstrom E, Lundgren E, Lithell H et al. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population based study over five years. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 253-260.

76. Torun M, Yardim S, Simsek B, Burgaz S. Serum uric acid levels in cardiovascular diseases. *J Clin Pharmacol Therap* 1998; 23: 25-29.
77. Chen M, Porte D Jr. The effect of rate and dose of glucose infusion on the acute insulin response in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976, 42(6): 1168-1175.
78. Prager R, Schernthaner G, Niederle B, Roka R. Evaluation of glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in patients with primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Calcif Tissue Int* 1990; 46 (1): 1-4.
79. DeFronzo RA. Glucose intolerance and aging: evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes* 1979; 28: 1095-1101.
80. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. Insulin action and age: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes* 1996; 45: 947-953., 1976; 42: 1168-1175.
81. Amati F, Dube J, Coen P, Stefanovic-Racic M, Toledo F, Goodpaster B. Physical inactivity and obesity underlie insulin resistance of aging. *Diabetes Care* 2009; 32: 1547-1549.
82. Hagstrom E, Hellman P, Lundgren E, Lind L, Arnlov J. Serum calcium is independently associated with insulin sensitivity measured with euglycaemic-hyperinsulinemic clamp in a community-based cohort. *Diabetologia* 2007; 50: 317-324.

83. DeFronzo RA, Lang R. Hypophosphatemia and glucose intolerance: evidence for tissue insensitivity to insulin. *N Engl J Med* 1980; 303: 1259-1263.
84. Haap M, Heller E, Thamer C, Tschritter O, Stefan N, Fritsche A. Association of serum phosphate levels with glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin secretion in non-diabetic subjects. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 734-739.
85. Kumar S, Olukoga AO, Gordon C, Mawer EB, France M, Hosker JP, Davies M, Boulton AJ. Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40 (1): 47-53.
86. Fernandez-Real JM, Izquierdo M, Ortega F, Gorostiaga E, Gómez-Ambrosi J, Moreno-Navarrete JM, Frühbeck G, Martínez C, Idoate F, Salvador J, Forga L, Ricart W, Ibañez J. The relationship of serum calcitonin concentration to insulin secretion, sensitivity, and disposal with hypocaloric diet and resistance training. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 237-245.
87. Kindblom JM, Ohlsson C, Ljungren O, Karlsson MK, Tivesten A, Smith U, Mellström D. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J Bone Miner Res* 2009; 24:785-791.

88. Hwang YC, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY. The uncarboxylated form of osteocalcin is associated with improved glucose tolerance and enhanced beta-cell function in middle aged male subjects. *Diab Metab Res Rev* 2009; 25: 768-772.
89. Kanazawa I, Yamaguchi T, Tada Y, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum osteocalcin level is positively associated with insulin sensitivity and secretion in patients with type 2 diabetes. *Bone* 2011; 48: 720-725.
90. Hwang YC, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY. Circulating osteocalcin level is associated with improved glucose tolerance, insulin secretion and sensitivity independent of the plasma adiponectin level. *Osteoporosis Int* 2012; 23(4):1337-42.
91. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, Lappe DL, Muhlestein JB. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* 2010; 106: 963–968.
92. Chacko S, Song Y, Manson JE, Van Horn L, Eaton C, Martin LW, McTiernan A, Curb JD, Wylie-Rosett J, Phillips LS, Plodkowski RA, Liu S. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2011;94:209–17.
93. Bril F, Maximos M, Portillo-Sanchez P, Biernacki D, Lomonaco R, Subbarayan S, Correa M, Lo M, Suman A, Cusi K. Relationship of Vitamin D with insulin resistance and

disease severity in nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2014, doi:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.040>

94. Norenstedt S, Pernow Y, Brismar K, Saaf M, Ekip A, Granath F, Zedenius J, Nilsson I-L. Primary hyperparathyroidism and metabolic risk factors, impact of parathyroidectomy and vitamin D supplementation, and results of randomized double-blind study. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 795-804.

## BIOGRAFIJA

Dr Goran Cvijovi je rođen 21.10.1971. godine u Smederevu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu je upisao 1990. godine, a diplomirao je 1997. godine sa prosečnom ocenom 8.19. U Institutu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije je zaposlen od 1998. godine. Specijalistički ispit iz Interne medicine je položio 2002. godine sa odličnom ocenom. Magistarsku tezu pod nazivom „HORMONSKI I METABOLIČKI ODGOVOR TOKOM GLADOVANJA KOD GOJAZNIH BOLESNIKA SA SINDROMOM POLICISTIČNIH OVARIJUMA“ je odbranio 2004. godine. Subspecijalistički rad iz oblasti Endokrinologije je odbranio 2009. godine „ODGOVOR HORMONA RASTA NA GHRH+GHRP-6 STIMULACIJU TOKOM EUGLIKEMIJSKOG I HIPERGLIKEMIJSKOG KLAMPA KOD NORMALNO UHRANJENIH PACIJENATA SA TIPOM 2 DIJABETESA“. Tokom 2005. godine je bio izabran u zvanje Istraživača saradnik Medicinskog fakulteta u Beogradu, od 2011. godine se nalazi u zvanju Kliničkog asistenta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Učestvovao je u izradi 163 rada štampanih u celini, u vidu sažetaka i poglavlja u knjigama, od čega su 22 rada publikovana u celini u časopisima baze podataka MEDLINE.



Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Goran Cvijović

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**„SEKRECIJA INSULINA I INSULINSKA SENZITIVNOST PERIFERNIH  
TKIVA PRE I NAKON RADIKALNOG LEČENJA PRIMARNOG  
HIPERPARATIREOIDIZMA“**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 22.11.2015



Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora \_\_\_Goran Cvijović\_\_\_\_\_

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada \_\_,„SEKRECIJA INSULINA I INSULINSKA SENZITIVNOST  
PERIFERNIH TKIVA PRE I NAKON RADIKALNOG LEČENJA  
PRIMARNOG HIPERPARATIREOIDIZMA

Mentor \_\_\_Akademik Dragan Micić\_\_\_\_\_

Potpisani \_\_Goran Cvijović\_\_\_\_\_

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 23.11.2015

9h

Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**„SEKRECIJA INSULINA I INSULINSKA SENZITIVNOST PERIFERNIH  
TKIVA PRE I NAKON RADIKALNOG LEČENJA PRIMARNOG  
HIPERPARATIREOIDIZMA“**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

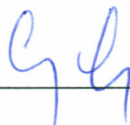
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 23.11.2015

  
\_\_\_\_\_