

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

Corelații clinice și biologice în hiperparatiroidismul primar

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

Prof. Dr. SIMONA FICA

Student-doctorand:

OPREA EUGEN-THEODOR

ANUL 2023

CUPRINS

INTRODUCERE

I. PARTEA GENERALĂ	10
1. Hiperparatiroidismul primar și osul	14
1.1. Osteodensitometrie	16
1.2. Histomorfometrie osoasă	17
1.3. Riscul de fractură	18
2. Consecințele extrascheletale ale hiperparatiroidismului primar	19
1.1. Nefrolitiază	19
1.2. Complicații neuropsihiatrice	20
1.3. Manifestări gastro-intestinale asociate hiperparatiroidismului primar	21
1.4. Hiperparatiroidismul primar și metabolismul glucidic	23
1.5. Hiperparatiroidismul primar și complicațiile cardio-vasculare	24
1.6. Forme neobișnuite de hiperparatiroidism primar	31
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	39
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	40
4. Metodologia generală a cercetării	41
5. Descrierea generală a lotului de studiu	48
6. Studiul 1 – Complicații metabolice și cardio-vasculare asociate hiperparatiroidismului primar	52
6.1. Introducere	52
6.2. Complicații renale: nefrolitiază/nefrocalcinoză, boala renală cronică	55
6.2.1. Rezultate	55
6.2.2. Discuții	62
6.3. Afectarea metabolismului purinelor	66
6.3.1. Rezultate	66
6.3.2. Discuții	70
6.4. Complicații metabolice: obezitate, diabet zaharat, metabolism lipidic	73
6.4.1. Rezultate	73
6.4.2. Discuții	78

6.5. Complicații cardio-vasculare: boala cardiacă ischemică, hipertensiunea arterială, riscul cardio-vascular de evenimente aterosclerotice	84
6.5.1. Rezultate	84
6.5.2. Discuții	94
6.6. Concluzii	101
7. Studiul 2 – Hiperparatiroidismul primar și afectarea osoasă	102
7.1. Introducere	102
7.2. Material și metodă	106
7.3. Evaluarea afectării osoase: osteoporoza și fracturile de fragilitate	107
7.3.1. Rezultate	107
7.3.2. Discuții	111
7.4. Parametrii osteodensitometrici și riscul de fractură la femeile în postmenopauză cu hiperparatiroidism primar – studiu caz-control	114
7.4.1. Material și metodă	114
7.4.2. Rezultate	115
7.4.3. Discuții	124
7.5. Concluzii	128
8. Studiul 3 – Evaluare comparativă între pacienții cu HPTP vindecați chirurgical și cei tratați medicamentos	130
8.1. Introducere	130
8.2. Material și metodă	132
8.3. Rezultate	133
8.4. Discutii	143
8.5. Concluzii	148
8.6. Serie cazuri hiperparatiroidism primar prin adenom atipic de paratiroidă (tumoră paratidiană cu semnificație malignă incertă)	149
9. Puncte forte, limite și direcții viitoare de cercetare	151
10. Concluzii și contribuții personale	154
Bibliografie	157
Anexe	181

Problema fundamentală

Hiperparatiroidismul primar (HPTP) este o afecțiune cronică ce presupune secreție autonomă de parathormon (PTH) și, consecutiv, creșterea inadecvată a calcemiei. Este considerată, astăzi, a treia cea mai frecventă boală endocrină, cu o incidență de 0.4-82 cazuri/100 000 locuitori, având o mare variabilitate geografică (Griebeler ML, 2015), (Darba J, 2020).

Tabloul clinic al pacienților cu HPTP este alcătuit predominant din complicații determinate fie de expunerea cronică, directă, la PTH a organelor și țesuturilor țintă, fie indirect, mediate de hipercalcemie (Bilezikian JP, 2022).

Până în anii 1980, HPTP era considerat o afecțiune rară și acompaniată de complicații extrascheletale foarte severe, precum nefrolitiaza, nefrocalcinoza, insuficiența renală, ulcer gastric și fenomene neuro-psihiatrice severe, afectarea scheletală cardinală fiind osteita fibroasă chistică (Ohe MN, 2005), (Heath H 3rd, 1980). Creșterea disponibilității măsurătorii calcemiei și introducerea acesteia ca analiză de screening a reprezentat o schimbare în paradigma hiperparatiroidismului primar; crescând rata de diagnostic, a crescut, pe măsură, incidența bolii și a fost facilitată diagnosticarea pacienților cu forme asimptomatice sau paucisimptomatice de boală (Ohe MN, 2005). Astfel, pe lângă creșterea excepțională a prevalenței s-a înregistrat și o schimbare marcată a tabloului clinic, ce a migrat de la forma clasică de boală cu complicații severe, la o formă modernă, mult mai discretă clinic, detectată de multe ori incidental la pacienții asimptomatici (Eufrazino C, 2013). Această schimbare, însă, nu a fost nici simultană, nici uniformă geografic, depinzând de gradul de dezvoltare a diferitelor comunități sau regiuni. Din acest motiv, datele raportate despre incidența sau severitatea complicațiilor acestei afecțiuni variază încă, în funcție de momentul și de regiunea geografică din care sunt colectate (Yadav SK, 2020).

În ultimii 10 ani, creșterea disponibilității dozării iPTH-ului plasmatic a condus la apariția unui nou fenotip de boală, hiperparatiroidismul primar normocalcemic, considerat de experții în domeniu o formă precoce de boală, ale cărei complicații subclinice, sau, posibilă evoluție către HPTP hipercalcemic, sunt încă studiate (Bollerslev J, 2022).

În fenotipurile moderne, paucisimptomatice de HPTP, obiectivul de management și de cercetare este detecția precoce a complicațiilor subclinice asociate HPTP și alegerea unui tratament ce vizează prevenția evoluției către o formă simptomatică de boală și scăderea

riscului de a dezvolta complicații severe.

Putem rezuma că forma clasică de HPTP reprezintă o provocare din punct de vedere al managementului pentru clinician, prin heterogenitatea și severitatea complicațiilor, în timp ce formele asimptomatice sau normocalcemice, reprezintă o provocare pentru cercetarea medicală.

Ipoteze

Ipotezăm că tabloul clinic al pacienților cu HPTP, în România, chiar și în formele moderne, sau asimptomatice, de boală, asociază complicații subclinice ce pot influența prognosticul pe termen lung, iar aceste comorbidități ale HPTP variază în funcție de severitatea statusului hiperparatiroidian, caracterizat prin valorile maxime ale calcemiei și parathormonului. Fiind o boală sistemică, cronică, pacienții cu forme moderate sau severe de boală, asociază atât complicații scheletale, cât și extrascheletale. Unele dintre acestea, cu diferite grade de reversibilitate după paratiroidectomie. Beneficiul paratiroidectomiei curative asupra masei osoase a fost foarte bine documentat și nu lasă loc de îndoială, motiv pentru care protocoalele internaționale recomandă tratamentul chirurgical pentru pacienții cu HPTP și osteoporoză sau fractură de fragilitate. Puține date există însă, la îndemână, referitor la ameliorarea complicațiilor metabolice în urma tratamentului chirurgical, aceasta reprezentând o zonă de interes științific actual, cu viză interdisciplinară. În România foarte puține publicații abordează problema schimbării veșmintelor HPTP, datele epidemiologice neacoperind satisfăcător spectrul de complicații în continuă dinamică și evidențiind necesitatea unor protocoale terapeutice adaptate acestei condiții în spațiul românesc.

Obiective

Prin evaluarea pacienților cu HPTP într-un centru terțiar de endocrinologie, studiul acestei teme își propune următoarele obiective generale:

- caracterizarea pacienților cu HPTP;
- studiul prevalențelor comorbidităților asociate HPTP și explorarea etiopatogeniei acestora;

- severitatea complicațiilor acestei afecțiuni și relația dintre acestea cu iPTH și calcemia, ca principali indicatori ai statusului hiperparatiroidian;
- studiul complicațiilor non-clasice în raport cu severitatea bolii;
- evaluarea parametrilor de densitometrie, relația acestora cu riscul de fractură și integrarea în profilul clinic al pacienților;
- identificarea unor factori determinanți pentru prognosticul clinic al pacienților;
- evaluarea comparativă între formele etiopatogenice de boală;
- potențiale beneficii ale paratiroidectomiei și comparația cu managementul medical.

Metodologia de cercetare

Criterii de includere: diagnostic pozitiv de HPTP (iPTH crescut însoțit de calcemii inadecvat crescute).

Criterii de excludere:

- calciurie și antecedente heredo-colaterale sugestive pentru hipercalcemie hipocalciurică familială (FHH);
- determinări paraclinice sugestive pentru hiperparatiroidism secundar;
- prezența altor boli metabolice osoase exceptând osteoporoza;
- pacienți cu leziuni osteolitice secundare neoplaziilor maligne;
- alte hipercalcemii PTH-independente;
- date insuficiente;
- lipsa consimțământului informat al pacienților de participare la studiu.

Studiul a fost desfășurat în Spitalul Universitar de Urgență „Elias” în Departamentul de Endocrinologie, în perioada 2012-2021. Colectarea materialelor a fost retrospectivă pentru datele obținute în perioada 2012-2017 și transversal sau prospectivă pentru cele obținute în perioada 2017-2021. Din cele 344 de prezentări consecutive propuse pentru evaluare, 186 de pacienți nu au întrunit criteriile de includere sau au prezentat criterii de excludere. Cei 158 de pacienți cu diagnostic pozitiv de HPTP, luați în evidența secției, au format corpul Studiului 1. Dintre aceștia 8 subiecți au fost suspecți sau confirmați cu neoplazie endocrină MEN1 și alți 4 reprezintă evaluări postoperatorii, rămânând 146 de pacienți cu boală activă de hiperparatiroidism izolat. Dintre aceștia, 62 de subiecți au fost

pierduți din urmărire, rămânând 84 cu evaluări longitudinale; 35 dintre ei au beneficiat de paratiroidectomie curativă iar 46 au fost tratați medical sau nu au avut rezoluție chirurgicală, reprezentând obiectul Studiul 3. Pentru un subgrup de 49 de femei din Studiul 1, aflate în postmenopauză, în limita disponibilității scanărilor efectuate pe același osteodensitometru și a criteriilor de calculare a scorului de os trabecular (TBS), a fost alcătuit un lot martor, împerecheat pentru vârstă și indicele de masă corporală (IMC), prin metoda nearest-neighbour, în intervalul de variabilitate de ± 1 an și ± 1 kg/m², cuprinzând 132 de subiecți. Aceste două subgrupuri au format corpul Studiului 2.

Pentru pacienții incluși în studiu au fost colectate date clinice, precum: vârstă, înălțime, greutate, alura ventriculară și tensiune arterială (TA) în două măsurători distincte; date anamnestice despre istoricul medical personal de osteoporoză, fracturi de fragilitate, boală cronică renală (BRC), nefrolitiază, hiperuricemie, diabet zaharat tip 2 (DZ), dislipidemie, boală cardiacă ischemică (BCI), hipertensiune (HTA), tratamente urmate, etc. Evaluarea biologică a cuprins hemoleucogramă completă, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), fibrinogen, biochimie, ionograma, glicemi, hemoglobină glicozilată (HbA1c), uree, creatinină (pentru calcularea ratei estimate de filtrare glomerulară – eRFG cu ajutorul formulelor MDRD și CDK-EPI), acid uric seric (AUS), profil lipidic (colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride), Magneziu (Mg) iPTH, calciu seric total, calciu ionic, 25(OH)-vitamina D, calciuria/urina colectată în 24 de ore, fosfatază alcalină. Din punct de vedere imagistic am folosit ecografia cervicală anterioară, ecografia abdomino-pelvină, scintigrafia cu Technetiu99-Sestamibi, iar din 2018 evaluarea scheletală a fost efectuată cu ajutorul osteodensitometrului GE Lunar iDXA, pentru obținerea densității minerale osoase (DMO), scor T și scor Z pentru coloană lombară (CL), șold și radius. Softul MedImaps iNsign 1.8 a fost folosit pentru calcularea TBS și a riscului de fractură la 10 ani (FRAX) pentru fractură osteoporotică majoră și pentru fractură de șold ajustat cu TBS; parametrii de geometrie și morfometrie osoasă au fost extrași cu ajutorul programului Advanced Hip Analysis (AHA) al osteodensitometrului GE Lunar iDXA din scanarea de șold a pacienților, consemnând valorile pentru Hip Axis Length (HAL), Neck Shaft Angle (NSA), Strength Index (SI), Buckling Ratio (BR), Section Modulus (SM), Cross-Sectional Moment of Inertia (CSMI), Cross-Sectional Area (CSA), Cortical Width Neck (CWN), Cortical Ratio Neck (CCN), Cortical Width Calcar (CWC), Cortical Ratio Calcar (CRC), Cortical Width Shaft (CWS) și Cortical Ratio Shaft (CRS).

Diagnosticul de osteoporoză și osteopenie a fost standardizat conform criteriilor WHO (Camacho PM, 2020). În funcție de scorul trabecular, lotul a fost divizat în trei

categorii, conform recomandărilor producătorului: microarhitectură pastrată cu TBS \geq 1300, microarhitectură parțial degradată cu TBS cuprins între 1200-1300 și microarhitectură degradată cu TBS \leq 1200 (Med-Imaps). Riscul cardio-vascular de evenimente aterosclerotice (ASCVD) la 10 ani, optim sau pe viață a fost calculat cu ajutorul instrumentului de predicție recomandat de Colegiul American de Cardiologie, integrând sexul, vârsta, valorile tensionale sistolice și diastolice, prezența sau tratamentul diabetului zaharat, dislipidemie și HTA și valorile profilului lipidic (Arnett DK, 2019). Scorul obținut a fost divizat în patru subcategorii: risc ASCVD scăzut ($< 5\%$), borderline (5-7.4%), intermediar (7.4-19.9%) și crescut ($> 20\%$). Pacienții au fost stratificați în funcție de severitatea hipercalcemiei în: hipercalcemie ușoară (< 12.2 mg/dl), moderată (12.2-14 mg/dl) și severă (> 14 mg/dl) (Walsh J, 2016). Deficitul de vitamina D a fost stabilit de o valoare a 25(OH)-vitaminei D de sub 30 ng/ml (Pludowski P, 2022). A fost considerat diagnostic de hiperuricemie la valori AUS > 5.7 mg/dl pentru femei și > 7 mg/dl pentru bărbați.

Datele au fost colectate cu ajutorul soft-ului Microsoft Office Excel, iar pentru analiza statistică a fost folosit soft-ul IBM SPSS versiunea 26. Normalitatea distribuției datelor a fost verificată prin testul Shapiro-Wilk. Pentru comparația variabilelor categoricale am folosit testul chi-square. Variabilele continue au fost exprimate ca medii sau mediane. În funcție de distribuția datelor, comparațiile dintre grupuri au fost efectuate folosind testele t-student, ANOVA sau Mann-Whitney; asocierea dintre variabile a fost apreciată prin testul de corelație Spearman iar diferența de mediane între variabilele neparametrice continue prin testul Wilcoxon. Datele pereche evaluate la intervale diferite de timp au fost analizate folosind testul Kruskal-Wallis. Modele de regresie lineară sau logistică au fost folosite pentru identificarea predictorilor independenți dintre covariatele asociate variabilei dependente. $p \leq .05$ a fost considerat semnificativ statistic.

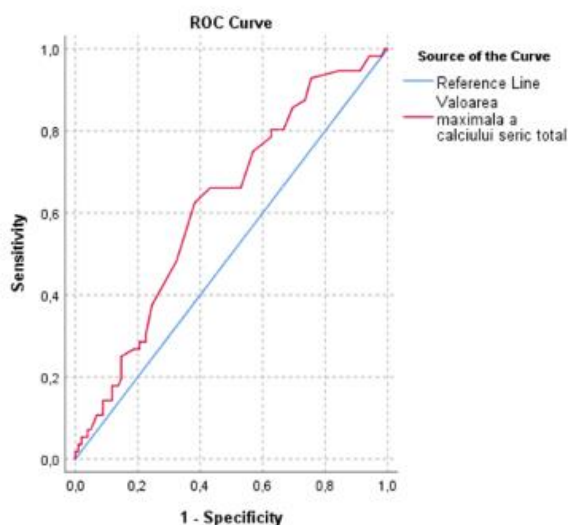
Rezultate

Descrierea generală a lotului a evidențiat o mediană a vârstei la diagnostic de 60.7 [51.99; 67.82] ani și un raport al sexelor B:F de 1:7 pentru cei 158 de pacienți incluși în lotul Studiului 1. 12/158 cazuri (7.6%) au avut HPTP normocalcemic și 8 pacienți (7.6%) au fost suspecți sau diagnosticați cu sindrom MEN1. Valoarea mediană a iPTH a fost de

163.3 [108;273.9] pg/ml și a calcemiei totale de 11.5 [10.87; 12.2], înregistrând diferențe semnificative între bărbați și femei 12 [11.1; 12.57] vs. 11.4 [10.8; 12] mg/dl, **p =.048**. Prin divizarea lotului de studiu în funcție de severitatea hipercalcemiei, 119/158 (75.3%) au fost încadrați cu hipercalcemie ușoară, 30/158 (19%) moderată și 9/158 (5.7%) s-au încadrat în hipercalcemie severă. 80.4% dintre pacienți aveau un domiciliu de reședință în mediul urban. 141/158 de pacienți (89.2%) au avut indicație de paratiroidectomie curativă. Cele mai prevalente comorbidități au fost: hipertensiunea arterială (HTA) în diferite grade (75.3%), osteoporoza (50%), dislipidemia (47.5%), obezitatea (36.1%), nefrolitiaza (35.4%) și hiperuricemia (29.7%). Boala renală cronică (BRC) definită printr-o valoare a eRFG mai mică decât 60 ml/min/1.73 m² a fost reprezentată în 19% dintre cazuri iar 14.5% dintre pacienți au avut fractură de fragilitate prevalentă.

Studiul 1 și-a propus evaluarea prevalențelor complicațiilor renale, metabolice și cardio-vasculare asociate HPTP, aprecierea comparativă a severității formei de prezentare a HPTP în raport cu aceste complicații și studierea statusului hiperparatiroidian asupra factorilor de risc și riscului cardio-vascular de evenimente aterosclerotice.

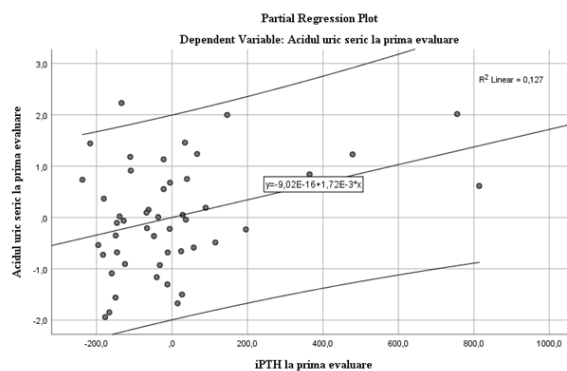
Pacienții cu HPTP și nefrolitiază au înregistrat valori semnificativ mai mari ale calcemiei totale maxime comparativ cu pacienții fără litiază renală: 11.7 [11.1; 12.28] vs. 11.35 [10.7; 11.97] mg/dl, **p =.010**, însă nu s-au înregistrat diferențe semnificative ale calciuriei între cele două subgrupuri. Prezența nefrolitiazii s-a asociat pozitiv cu valoarea maximă a iPTH ($p = .001$, $r = .253$), a calcemiei totale ($p = .012$, $r = .199$) și cu prezența deficitului de vitamina D ($p = .025$, $r = .022$). Conform modelului generat de curba ROC și AUROC 95%, valoarea calcemiei totale de 12.2 mg/dl ca prag al hipercalcemiei moderate a avut o specificitate de 80% pentru predicția nefrolitiazii, la o AUC (Area Under Curve) de .640, **p =.008**.



AUC	Std Err	p	95% CI
.640	.046	.008	[.531; .710]
Value	Sensitivity	1-Specificity	
11.03	.804	.667	
11.08	.804	.627	
12.22	.286	.206	
12.27	.268	.186	

Prevalențele BRC în funcție de gradul insuficienței renale au fost de: 17.7% pentru stadiul 3 și de 0.6% pentru gradul 4, respectiv pentru gradul 5. Reprezentarea BRC ($\chi^2 = .001$) și ratele estimate de filtrare glomerulară ($p = .006$) au fost semnificativ diferite în funcție de severitatea hipercalcemiei respectiv 11.8% în subgrupul cu hipercalcemie ușoară (mediană eRFG 80.7 [68.77; 91.82] ml/min/1.73m²), 33.3% pentru subgrupul cu hipercalcemie moderată (mediană eRFG 70.45 [56.17; 88.55] ml/min/1.73m²) și 66.7% pentru grupul cu hipercalcemie severă (mediană eRFG 57.95 [42.9; 81.45] ml/min/1.73m²). Valoarea iPTH-ului s-a dovedit a fi un predictor independent pentru valorile creatininei. Pacienții cu HPTP și BRC au avut prevalențe mai ridicate ale fracturilor de fragilitate (9/30 – 30% vs. 14/128 – 10.9%, $\chi^2 = .017$), înregistrând valori semnificativ statistic mai mari vârstei la diagnostic (67.8 [60.4; 70.1] vs 58 [49.5; 65.5] ani, $p = .004$) și ale nivelurilor serice ale iPTH (335.2 [214; 868.9] vs. 144 [105.6; 209] pg/ml, $p = .001$), calcemiei totale (12.25 [11.15; 13.82] vs. 11.4 [10.8; 11.9] mg/dl, $p = .002$) și ale AUS (7.4 [5.7; 8.3] vs 5.1 [4.2; 6.47] mg/dl, $p = .001$). Valoarea creatininei s-a corelat pozitiv cu vârsta la evaluare ($p = .001$, $r = .277$), calcemia totală ($p = .001$, $r = .274$), iPTH ($p = .026$, $r = .189$), AUS ($p < .001$, $r = .529$) și negativ cu Mg ($p = .001$, $r = -.322$). Un model de regresie lineară ce a prezis 47.5% din variabilitatea valorii creatininei a identificat iPTH ($p = .039$), ureea ($p = .001$) și Mg ($p = .027$) drept predictori independenți.

În funcție de severitatea hipercalcemiei s-au remarcat diferențe semnificative ale prevalenței hiperuricemiei: 30/87 (34.5%) în hipercalcemia ușoară, 15/22 (68.2%) în cea moderată și 2/5 (40%) în hipercalcemia severă, $\chi^2 = .016$. Riscul ASCVD la 10 ani intermediar și crescut a fost mai prevalent ($\chi^2 = .009$) în subgrupul de pacienți cu hiperuricemie - 20/30 (66.7%) având o mediană a riscului de 12 [5.02; 26.5]%, comparativ cu 15/45 (34.9%) în lotul de pacienți normouricemici ce au prezentat o mediană a riscului ASCVD la 10 ani de 5.8 [2.5; 10.05], $p = .006$. Am remarcat o valoare semnificativ mai mare a magneziemiei în rândul pacienților fără hiperuricemie (2.12 [2; 2.2] vs. 1.98 [1.87; 2.1] mg/dl, $p = .009$). Valoarea AUS s-a corelat cu vârsta ($p = .014$, $r = .279$), eRFG, CDK-EPI ($p < .001$, $r = -.429$), valoarea calcemiei ($p < .001$, $r = .426$), iPTH-ului ($p = .032$, $r = .247$), glicemiei ($p = .022$, $r = .261$), trigliceridelor ($p = .001$, $r = .491$), GGT ($p = .005$, $r = .349$) și magneziului ($p = .001$, $r = -.433$). Modelul de regresie lineară care a explicat 62.8% din

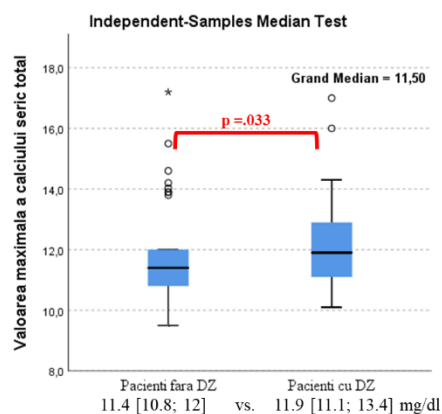
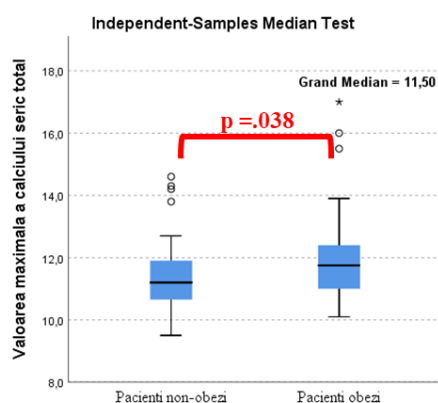


variabilitatea AUS a identificat iPTH ($p = .019$), eRFG CDK-EPPI ($p = .002$) și magneziu ($p = .005$) drept predictorii independenți.

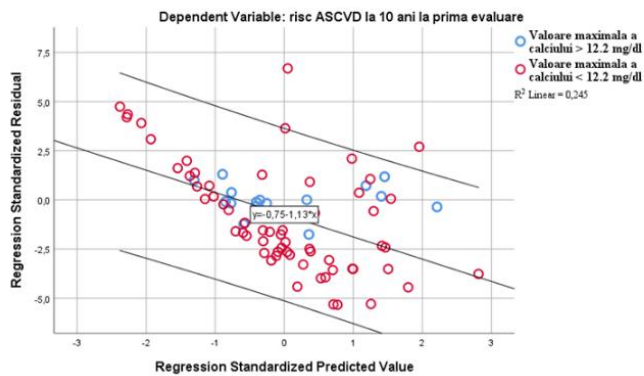
Valoarea mediană a indicelui de masă corporală a pacienților lotului Studiului 1 a fost de 28.18 [25.13; 32.43] kg/m^2 , cu următoarea distribuție: 4 pacienți (3.75%) subponderali, 20 pacienți (18.9%), 39 (36.45%) supraponderali, 26 (24.3%) obezitate grad 1, 9 (8.41%) obezitate grad 2 și 9 (8.41%) obezitate morbidă. Pacienții obezi au înregistrat valori semnificativ mai mari ale calcemiei totale maxime (11.75 [11; 12.4] vs. 11.2 [10.6; 11.9] mg/dl , $p = .038$). În funcție de severitatea hipercalcemiei s-au înregistrat prevalențe diferite ale diabetului zaharat: 11.8% în hipercalcemia ușoară, 16.7% în cea moderată și 44.4% în cea severă, $\chi^2 = .029$. Valorile mediane ale calcemiei totale au fost semnificativ mai mari în rândul celor 23 de pacienți diabetici: 11.9 [11.1; 13.4] vs. 11.4 [10.8; 12] mg/dl , $p = .033$. Deși în tot lotul de studiu nu am remarcat asocieri cu parametrii specifici HPTP, după excluderea pacienților normocalcemici, valoarea glicemiei s-a corelat cu valoarea iPTH-ului ($p = .042$, $r = .188$). Nu s-au înregistrat diferențe ale prevalențelor sau parametrilor lipidici în raport cu determinanții biologici ai HPTP.

Pacienții cu diagnostic confirmat de boală cardiacă ischemică (BCI) au asociat mai frecvent fracturi de fragilitate (6/18 – 33% vs. 17/140 – 12.1%, $\chi^2 = .028$) și o valoare semnificativ mai mare a calcemiei maxime (12.15 [11.2; 14.6] vs. 11.4 [10.82; 12] mg/dl , $p = .041$) sugerând tabloul clinic al unei forme clasice de HPTP.

Distribuția estimării de risc cardio-vascular estimat de evenimente aterosclerotice (ASCVD) la 10 ani în tot lotul Studiului 1 a fost 35/95 (36.8%) risc scăzut, 13/95 (13.7%) risc borderline, 28/95 (29.5%) intermediar și 19/95 (20%) risc crescut, înregistrând diferențe de prevalență în funcție de severitatea hipercalcemiei ($\chi^2 = .033$). Pacienții cu hipercalcemie moderată și severă au prezentat o mediană a riscului ASCVD la 10 ani semnificativ mai mare comparativ cu cei cu hipercalcemie ușoară (10.45 [7; 14.95], respectiv 6.1 [2.5;



14.3]%, **p =.029**). Similar, și pacienții cu osteoporoză (10.05 [6.02; 21], respectiv 3.2 [1.72; 6.22]%, **p =.001**) au avut un risc ASCVD la 10 ani mai mare decât cei fără afectare osoasă. Valorile absolute ale riscului ASCVD la 10 ani s-au corelat cu: vârsta la evaluare ($p <.001$, $r =.831$), sexul masculin ($p =.001$, $r =.347$), osteoporoza ($p <.001$, $r =.444$), DZ ($p <.001$, $r =.417$), dislipidemie ($p =.036$, $r =.215$), BRC ($p =.004$, $r =.292$) și cu fractura prevalentă ($p =.010$, $r =.264$). Modelul de regresie



lineară ce a explicat 93.3% din variabilitatea riscului ASCVD la 10 ani în lotul de pacienți cu valori maxime ale calcemiei totale de peste 12.2 mg/dl a identificat prezența osteoporozei (**p =.030**), diabetului zaharat (**p =.007**), bolii renale cronice (**p =.008**) și vârsta (**p**

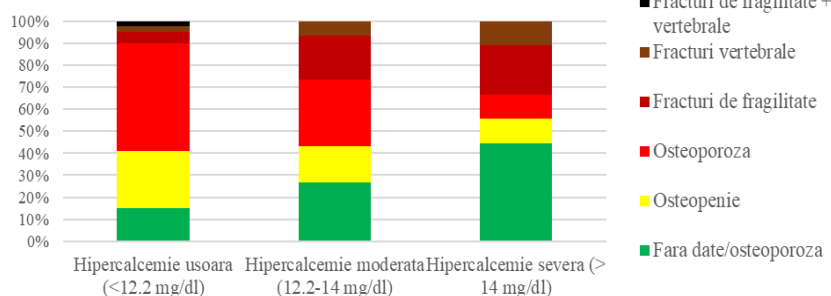
<.001) drept predictorii independenți. Valoarea calcemiei s-a asociat pozitiv cu diferența dintre riscul ASCVD estimat la 10 ani și cel optim ($p =.001$, $r =.359$).

Aceste rezultate pun în evidență tabloul clinic polimorf al pacienților cu HPTP și necesitatea unui management interdisciplinar adecvat.

Studiul 2 și-a propus evaluarea densității minerale osoase (DMO) obținută prin osteodensitometrie (DXA), a prevalenței fracturilor de fragilitate stratificate în funcție de severitatea hipercalcemiei și a relației dintre acestea cu alți cofactori. S-au evaluat comparativ DMO, parametrii de geometrie osoasă și morfometrie cantitativă, scorul de os trabecular (TBS) și importanța acestuia în evaluarea riscului de fractură între pacienții cu HPTP și lotul martor.

În ciuda unor procente fără diferențe semnificative ale prevalenței osteoporozei în

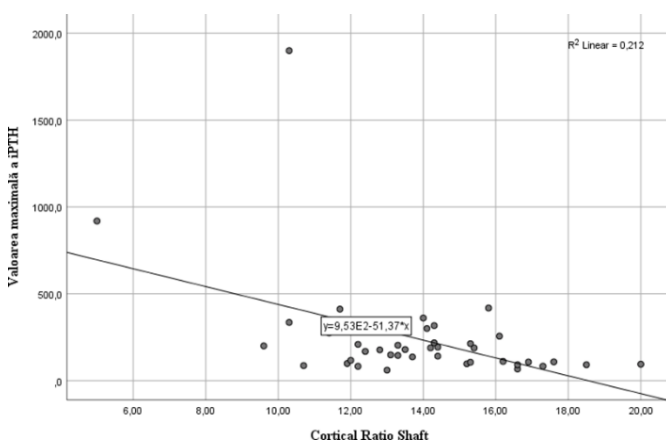
Distributia diferita a fracturilor de fragilitate ($\chi^2 = .018$) în funcție de severitatea hipercalcemiei



lotului 1 divizate în funcție de severitatea hipercalcemiei (59/101 – 58.4% în hipercalcemia ușoară, 16/22 – 72.7% în cea moderată și 4/5 – 80%

în cea severă, $\chi^2 = .316$), prevalența fracturilor de fragilitate a fost diferită între aceste loturi ($\chi^2 = .018$), după cum urmează: 12/119 (10.1%) în hipercalcemia ușoară, 8/30 (26.6%) în cea moderată și 3/9 (33.3%) în hipercalcemia severă, semnalând o limită importantă a determinării DMO pentru aprecierea riscului de fractură.

Pacienții cu fractură de fragilitate au avut o mediană a vârstei la diagnostic semnificativ mai mare 69.4 [66.61; 74.4] vs. 58.34 [50.7; 64.91] ani, $p = .001$, valori ale DMO, scorurilor T și Z la nivelul tuturor ariilor de scanare semnificativ mai scăzute și un TBS semnificativ mai mic (1.207 ± 0.144 respectiv 1.313 ± 0.116 , $p = .023$) decât pacienții fără fractură de fragilitate. Nu s-au înregistrat diferențe între valorile medii/mediane ale parametrilor de geometrie și morfometrie osoasă în funcție de prezența fracturii de fragilitate.



Grosimea corticalei femurului proximal, exprimată prin Cortical Ratio Shaft (CRS), și Cortical Width Calcar, s-a asociat negativ cu valoarea iPTH-ului ($p = .026$, $r = -.288$), respectiv cu valoarea calciului ionic ($p = .009$, $r = -.649$), evidențiind osteoresorbția subcorticală

determinată de expunerea cronică la PTH. Deprecierea funcției renale s-a asociat unei rezistențe mai scăzute a osului la forțele de îndoire: Strength Index ($p = .006$, $r = .356$), Section Modulus ($p = .043$, $r = .264$) și Cross-Sectional Area ($p < .001$, $r = .485$). Impactul cumulativ al HPTP și bolii renale cronice (BRC) asupra metabolismului osos reprezintă o viitoare provocare de cercetare.

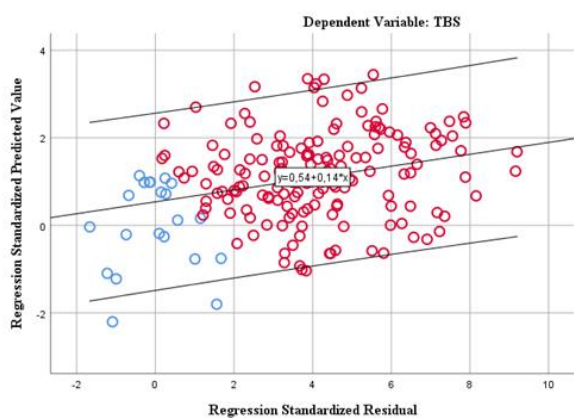
Analizând exclusiv femeile aflate în perioada postmenopauzală din lotul 1, am observat valori semnificativ mai mari ale parathormonului ($171.2 [116.9; 300]$ vs. $1114.85 [97.2; 299.4]$ pg/ml, $p = .050$) pentru cele 67 de paciente diagnosticate cu osteoporoză comparativ cu cele 28 de paciente fără osteoporoză.

Din comparația cu cei 132 de martori s-a remarcat în rândul celor 49 de femei în postmenopauză cu HPTP valori semnificativ mai mici ale DMO pe toate zonele de interes. Astfel, prevalențele osteoporozei și osteoporozei severe au demonstrat o afectare osoasă semnificativ mai frecventă în rândul pacientelor hiperparatiroidiene (55.1%) comparativ cu lotul control (33.3%), $\chi^2 = .010$. Valoarea medie a TBS a fost semnificativ mai mică în lotul cu HPTP (1.287 ± 0.117 vs. 1.331 ± 0.091 , $p = .008$). Distribuția categoriilor de afectare

microarhitecturală, precum și valorile mediane ale TBS pentru respectivele categorii între cele două subgrupuri ale lotului Studiului 2.2 se regăsesc mai jos

<i>Prevalențele diferitelor grade de afectare microarhitecturală și valorile medii aferente ale TBS între cele două subgrupuri ale lotului Studiului 2.2</i>			
	Paciente cu PHPT (N=49)	Lot control (N=132)	<i>Sig.</i>
Microarhitectură păstrată (TBS>1.3)	22 (44.9%)	85 (64.4%)	NS
	16 (32.7%)	37 (28%)	NS
Microarhitectură degradată (TBS<1.2)	11 (22.4%)	10 (7.6%)	.008
Medie TBS	1.144 ± 0.016	1.174 ± 0.008	.043
Microarhitectură anormală (TBS< 1.3)	27 (55.1%)	47 (35.6%)	.026

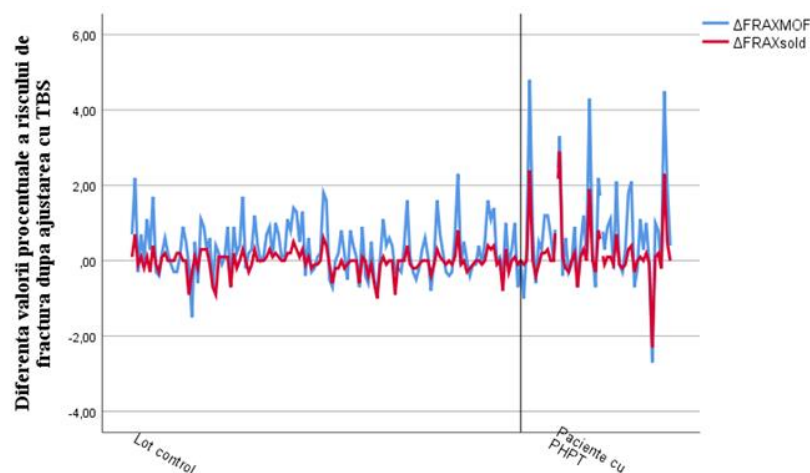
Valorile TBS au înregistrat corelații pozitive semnificative statistic cu IMC ($p < .001$, $r = .279$), DMO CL ($p < .001$, $r = .659$), DMO șold ($p < .001$, $r = .439$) și negative cu vârsta ($p < .001$, $r = -.332$) și cu prezența HPTP ($p = .023$, $r = -.332$). Aplicând un model de regresie



lineară în subgrupul cu microarhitectură degradată (TBS<1.2) având variația TBS ca variabilă dependentă, am identificat HPTP ($p = .031$), pe lângă DMO CL ($p = .040$) drept predictorii independenți.

Deși nu au existat diferențe semnificative statistic între FRAX MOF DMO și FRAX șold DMO între grupul cu HPTP și control, sau între FRAX-ul ajustat cu TBS, atât pentru MOF cât și pentru fractura de șold, am identificat o diferență semnificativ statistică pentru FRAX MOF înainte și după ajustarea cu TBS, atât pentru lotul martor (4.5 ± 0.24 vs. $4.7 \pm 0.26\%$, $p > .001$) cât și pentru pacientele cu HPTP (4.35 ± 0.6 vs. $5.25 \pm 0.73\%$, $p < .001$), dar nu și pentru FRAX șold. În plus, a existat o diferență semnificativă statistic între cum se modifică riscul de fractură osteoporotică majoră la 10 ani după ajustarea cu TBS în grupul cu HPTP ($0.4 \pm 0.2\%$) vs. control ($0.2 \pm 0.06\%$), $p = .044$, exprimat ca FRAX MOF Diff. Aceeași diferență s-a menținut când am evidențiat variația riscului de fractură ca procent

din FRAX inițial (FRAX MOF % Diff): riscul pentru MOF crește de 1.1 ori în grupul cu HPTP și de 1.04 ori în lotul martor după ajustarea cu TBS, $p = .034$.



Astfel, la aplicarea unui model de regresie lineară asupra variației dintre FRAX MOF cu BMD și după ajustarea cu TBS drept variabila dependentă și vârsta, IMC, DMO CL și HPTP drept covariate, am identificat PHPT ($p = .043$), împreună cu vârsta ($p = .048$), IMC ($p = .024$) și DMO CL ($p < .001$) drept predictorii independenți.

Model de **regresie lineară** pentru variatia riscului de fractura osteoporotica majora dupa ajustarea cu **TBS**

Variabile	B	95% CI	β	t	p
Varsta la scanare*	.012	[.000; .023]	.129	1.990	.048
IMC*	-.025	[-.047; -.003]	-.153	-2.280	.024
DMO coloana lombara*	-.2638	[-3.434; -1.842]	-.455	-6.544	<.001
PHPT*	.273	[.008; .538]	.127	2.035	.043

Nota: $R^2_{adj} = 0.337$ (N = 179, $p = .012$). CI = interval de confidenta pentru B

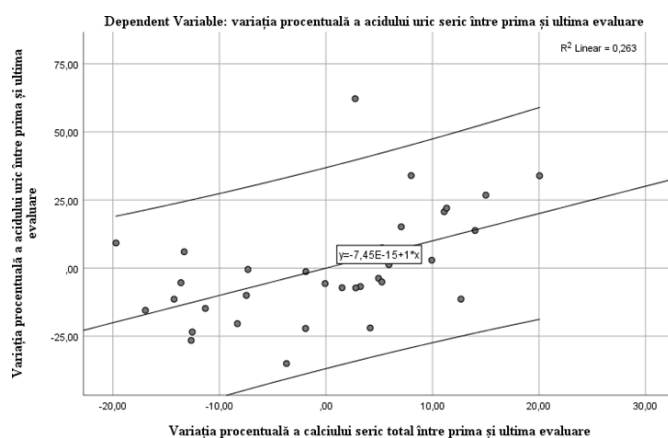
Referitor la indicii de geometrie osoasă, în lotul cu HPTP, comparativ cu lotul martor, am observat valori mediane semnificativ mai mici ale CSMI (8832 [7795.5; 10714.5], respectiv 9766 [8122.25; 11074.75], $p = .005$), Cortical Width Calcar (2.9 [2.55; 3.4], respectiv 3.4 [2.97; 4.1], $p = .012$) și Cortical Ratio Calcar (5.5 [4.95; 6.2], respectiv 6.3 [5.5; 7.52], $p = .001$). Parametrii de geometrie osoasă s-au corelat cu indici antropometrici sau specifici statusului hiperparatiroidian după cum urmează: vârsta la evaluare s-a corelat cu CSA ($p = .005$, $r = -.439$), IMC s-a corelat cu Strength Index ($p < .001$, $r = -.551$) iar valoarea maximală a PTH-ului s-a corelat cu Cortical Ratio Shaft ($p = .008$, $r = -.407$).

Studiul 3 și-a propus urmărirea longitudinală, comparativă, pe termen mediu, a 36 de pacienți cu HPTP ce au beneficiat de paratiroidectomie curativă versus 45 de subiecți cu indicație operatorie care au fost tratați medical. Obiectivul a fost de a identifica potențialele diferențe privitoare la metabolismul lipidic, glucidic, riscul cardio-vascular, dar și a altor parametri, precum acidul uric sau magneziemia.

Vârsta medie la prima evaluare a pacienților a fost de 59.41 ± 10.89 ani pentru cei 36 de pacienți vindecați postparatiroidectomie și de 62.84 ± 11.36 ani pentru cei 45 de pacienți tratați medicamentos, fără diferențe semnificative. Perioadele mediane de urmărire au fost semnificativ diferite între cele două subgrupuri: 0.55 [0.3; 1.07] ani pentru pacienții tratați chirurgical și de 2 [0.9; 3] ani pentru cei cu terapie conservatoare (**p = .002**).

Pornind de la valori mediane ale calciului seric total semnificativ diferite între lotul de pacienți paratiroidectomizați și cei tratați medicamentos (**p = .013**), evoluția acestui parametru între prima și ultima prezentare a prezentat diferențe semnificative statistic doar pentru subgrupul de pacienți vindecați chirurgical (11.7 [11.02; 12.25] vs 9.2 [8.52; 9.57] mg/dl, **p < .001**), și nu și pentru cei cu terapie conservatoare (11.05 [10.42; 11.5] vs 10.8 [10.5; 11.2] mg/dl, **p = .187**). Deloc surprinzător, valorile mediane ale iPTH au prezentat diferențe semnificative statistic înainte de operație (168.75 [135.55; 410.02] pg/ml) față de nivelul postoperator (37.23 [29.02; 50.18] pg/ml), **p < .001**. Pacienții tratați medicamentos și-au păstrat, aparent, valorile mediane ale iPTH. Am observat creșteri semnificative ale nivelurilor mediane ale 25(OH)-vitaminei D, atât la pacienții vindecați chirurgical (15.8 [10.31; 30.1] vs. 28.1 [23.5; 36.18] ng/ml, **p = .001**), cât și la cei tratați medicamentos (18.42 [7.47; 27.25] vs. 29.75 [19.87; 38.67] ng/ml, **p = .010**).

Demnă de menționat este dinamica diferită în funcție de protocolul terapeutic urmat ale valorilor mediane ale acidului uric, deși valorile inițiale ale acestuia nu au fost diferite semnificativ statistic între cele două subgrupuri: 5.9 [4.94; 7.3] mg/dl la prima evaluare și 5.1 [3.75; 6.55] mg/dl la ultima evaluare, **p = .011**, în rândul pacienților vindecați chirurgical, spre deosebire de subgrupul tratament medicamentos, unde valorile AUS la prima evaluare au fost de 4.9 [4.53; 6.17] mg/dl și de 5.7 [5.05; 6.57] mg/dl la ultima evaluare, **p = .820**.



Variația acidului uric seric între prima și ultima prezentare s-a corelat cu variațiile: calciului seric total ($p < .001$, $r = .617$), creatininei ($p = .001$, $r = .487$) și GGT ($p = .040$, $r = .359$). Introducând aceste variabile într-un model de regresie dinamică cu variația valorilor acidului uric seric ca variabilă dependent, am evidențiat drept predictorii independenți variația creatininei ($p = .003$) și a calciului seric total ($p = .003$).

Importantă este și scăderea semnificativă a nivelurilor mediane ale magneziemiei la pacienții vindecați chirurgical (2.1 [1.9; 2.2] la prima evaluare comparativ cu 1.95 [1.8; 2.02] la ultima evaluare, $p = .002$) vs pacienții tratați medicamentos (2.01 [1.81; 2.17] la evaluarea inițială comparativ cu 1.99 [1.79; 2.11] la sfârșitul perioadei de urmărire, $p = .808$). Variația procentuală dintre nivelurile mediane inițiale și cele de la sfârșitul urmăririi ale magneziului seric s-au corelat pozitiv cu variațiile procentuale ale iPTH ($p = .021$, $r = .406$) și hemoglobinei ($p = .024$, $r = .352$) și negativ cu cele ale VSH ($p = .041$, $r = -.358$) și glicemiei ($p = .031$, $r = -.342$). Un model de regresie lineară care a inclus variația valorilor magneziemiei între prima și ultima evaluare a pacienților din lotul Studiului 3 ca variabilă dependentă, având drept covariate vârsta la prima evaluare și valorile inițiale ale calcemiei totale, glicemiei și ureei serice, a identificat calcemia inițială ($p = .002$) ca fiind predictor independent pentru 29.2% din variația magneziemiei.

<i>Model de regresie lineară pentru variația magneziului pentru pacienții aflați în urmărire</i>					
Variabile	B	95% CI	B	t	p
Varsta initiala	-.002	[-.008; .004]	-.116	-.703	.486
Calciu seric total initial*	-.158	[-.255; -.061]	-.454	-3.308	.002
Glicemia initial	-.003	[-.006; .001]	-.227	-1.410	.167
Uree initiala	-.001	[-.005; .003]	-.061	-.430	.669
Nota: $R^2_{adj} = 0.292$ (N = 41, $p = .002$). CI = interval de confidență pentru B					

Valorile mediane ale creatininei (0.76 [0.67; 0.88], respectiv 0.8 [0.69; 0.93], $p = .026$) și ratelor de filtrare glomerulară calculate cu ajutorul formulei MDRD (78.6 [67.72; 87.77], respectiv 73.6 [60.35; 85.95], $p = .010$), cât și cu ajutorul formulei CDK-EPI (86 [77; 100], respectiv 85 [63.5; 97], $p = .018$) au prezentat valori semnificativ diferite între prima și ultima evaluare ale pacienților tratați medicamentos, probabil prin durata mai lungă a perioadei de urmărire. Totuși, în tot lotul Studiului 3, indiferent de tratamentul primit, procentele cu care valorile inițiale ale creatininei serice au variat față de cele de la ultima

evaluare s-au corelat pozitiv cu variabilitatea calciului seric total ($p = .030$, $r = .265$) și a hemoglobinei ($p = .001$, $r = .405$).

În lotul Studiului 3 nu s-au înregistrat diferențe semnificative ale dinamicilor parametrilor profilului lipidic între prima și ultima evaluare a subiecților, între subgrupurile divizate în funcție de tratamentul primit, deși valorile inițiale ale HDL-colesterolului au fost semnificativ mai reduse la pacienții tratați chirurgical comparativ cu cele ale pacienților tratați medicamentos (48.03 ± 14.56 vs 59.26 ± 16.56 , $p = .009$). Totuși, calculând scorul de risc cardio-vascular de evenimente aterosclerotice la 10 ani, am observat o aparentă menținere a valorilor mediane ale acestuia (7.6 [2.42; 16.72] la prima evaluare vs. 6.3 [2.2; 16.92], $p = .796$) în rândul pacienților tratați chirurgical comparativ cu valorile subiecților cu tratament conservator (7.7 [4.3; 20.5] vs. 10.1 [3.8; 17.6], $p = .022$).

Studiul de față cuprinde și o serie de nouă cazuri, dovedite histologic, de HPTP prin tumoră paratiroidiană cu semnificație malignă incertă (adenom atipic de paratiroidă). Din comparația acestora cu întregul lot de pacienți cu HPTP s-au remarcat valori mediane iPTH semnificativ mai mari (411.7 [258.85; 803.15] pg/ml) comparativ cu restul pacienților cu HPTP incluși în studiu (198 [138.3; 491.75] pg/ml), $p = .027$.

<i>Caracteristicile adenomului atipic de paratiroidă</i>			
	Adenom atipic de paratiroidă	Lotul Studiului 1	Sig.
Vârsta la diagnostic	59.87 [50.04; 64.1]	61.06 [50.55; 67.7]	NS
Valoare maximală a iPTH (pg/ml)	411.7 [258.85; 803.15]	198 [138.3; 491.75]	.027
Valoare maximală a calciului seric total (mg/dl)	12 [12; 13.75]	11.7 [11.2; 12.35]	.835
% Osteoporoză	5/8 (62.5%)	74/120 (61.7%)	NS
% Fracturi de fragilitate prevalente	2/9 (22.2 %)	21/149 (14.1%)	.620
% Boală renală cronică	4/9 (44.4%)	26/149 (17.4%)	.067
% Nefrolitiază	4/9 (44.44%)	52/149 (34.9%)	.722

Nu am remarcat diferențe semnificative ale formelor de prezentare, prevalențelor și severităților complicațiilor metabolice, renale și cardio-vasculare, acestea fiind similare cu întreg lotul de pacienți. De asemenea, impactul asupra metabolismului osos nu pare să fi fost semnificativ influențat, neremarcând prevalențe diferite ale osteoporozei sau fracturilor de fragilitate. Totuși, în comparație cu pacienții care au avut ca rezultat histopatologic adenom izolat de paratiroidă, medianele valorilor maxime ale calcemiei totale au fost semnificativ diferite: 12 [12; 13.75] mg/dl pentru adenomul atipic, respectiv 11.7 [11.1; 12.25] mg/dl, p

=.013. Notând aceste aspecte menționate mai sus, la o media a vârstei de 58.65 ± 10.28 ani, această formă etiologică de HPTP pare să fie mai rapid evolutivă decât adenomul izolat, pacienții apelând la serviciile medicale probabil pentru simptomele asociate direct hipercalcemiei și nu din cauza complicațiilor cronice, precum fractura de fragilitate sau nefrolitiază. Notăm că din toate cele nouă cazuri de HPTP cu rezultat histopatologic de tumoră paratiroidiană cu semnificație malignă incertă, în lotul nostru de studiu nu s-au remarcat recidive sau forme persistente de boală pe perioada de urmărire, aceasta având o mediană de 0.7 ani.

Concluzii

1. Pacienții cu nefrolitiază sau nefrocalcinoză asociază valori semnificativ mai mari ale calcemiei și iPTH și prezintă mai frecvent deficit de vitamina D.
2. Pacienții cu hipercalcemie moderată sau severă asociază mai frecvent boală renală cronică, rata de filtrare glomerulară apreciată atât prin MDRD cât și prin CDK-EPI fiind semnificativ mai redusă la pacienții cu hipercalcemie severă. Creșterea creatininei se asociază pozitiv cu valoarea iPTH și prezența fracturii de fragilitate. S-a remarcat valoarea iPTH ca predictor independent, semnificativ, pentru creșterea creatininei la pacienții cu hiperparatiroidism primar.
3. Prevalența hiperuricemiei în lotul de studiu crește concomitent cu severitatea hiperparatiroidismului primar, iar valoarea iPTH s-a dovedit a fi un predictor independent pentru acidul uric seric.
4. Prevalențele diabetului zaharat de tip 2 cresc concomitent cu severitatea hipercalcemiei, pacienții cu această afecțiune având, de asemenea, mediane semnificativ mai mare ale calcemiei.
5. Pacienții cu boală cardiacă ischemică au asociat valori semnificativ mai mari ale calcemiei și o prevalență mai mare a fracturilor de fragilitate, conturând un tablou clinic de formă clasică de hiperparatiroidism primar.
6. Riscul de evenimente aterosclerotice cardio-vasculare apreciat la 10 ani a fost semnificativ mai crescut la pacienții cu hipercalcemie moderată sau severă comparativ cu hiperparatiroidismul normocalcemic sau pacienții cu hipercalcemie ușoară. Diferența dintre riscul de evenimente cardio-vasculare prezis la 10 ani al pacienților și riscul considerat optim

se asociază pozitiv cu valoarea calcemiei și prezența osteoporozei. Osteoporoza densitometrică, un indicator indirect al severității hiperparatiroidismului primar, a reprezentat un factor predictiv independent pentru predicția riscului cardio-vascular.

7. Prevalența fracturilor de fragilitate a fost nesemnificativ diferită între pacienții cu hiperparatiroidism normocalcemic și pacienții cu hipercalcemie, aspect ce pune în evidență posibilitatea aparițiilor complicațiilor hiperparatiroidismului primar chiar și în absența hipercalcemiei. Aceste rezultate pledează pentru determinarea iPTH împreună cu valoarea calcemiei ca teste de screening.

8. Fracturile de fragilitate au fost mai prevalente între pacienții cu hipercalcemie moderată sau severă prin comparația cu lotul de pacienți cu hipercalcemie moderată, prevalența osteoporozei densitometrice rămânând similară între aceste grupuri. Acest aspect pune în evidență o limită importantă a determinării exclusive a densității minerale osoase în aprecierea riscului de fractură al pacienților cu hiperparatiroidism primar.

9. Pacienții care au suferit o fractură de fragilitate au înregistrat o mediană a vârstei mai mare și boală cronică renală mai prevalentă. De asemenea, valoarea TBS a fost semnificativ mai mică în acest grup. Fiecare dintre aceste variabile este recunoscută ca factor de risc de fractură independent de densitatea minerală osoasă.

10. Grosimea corticalei femurului proximal s-a asociat negativ cu valoarea iPTH și a calciului ionic, aspect ce pune în evidență osteoresorbția subcorticală determinată de expunerea cronică a osului la PTH.

11. Deteriorarea funcției renale, complicație cardinală a hiperparatiroidismului primar, s-a asociat cu o rezistență mai proastă a osului la forțele de indoire. Efectul cumulativ al hiperparatiroidismului primar și injuriei renale asupra cantității, calității și distribuției intrinseci a masei osoase reprezintă un domeniu foarte interesant de cercetare ulterioară.

12. Pacienții cu hiperparatiroidism primar au avut valori semnificativ mai mici atât ale densității minerale osoase pe toate regiunile de interes, cât și ale TBS prin comparație cu lotul martor. Acest rezultate pun în evidență un efect holistic atât cantitativ cât și calitativ al hiperparatiroidismului primar asupra osului. Pentru pacienții cu microarhitectură osoasă degradată, boala activă paratiroidiană și densitatea minerală osoasă au fost predictorii independenți ai scorului trabecular.

13. Ajustarea FRAX-TBS a crescut semnificativ estimarea la 10 ani de fractură majoră osteoporotică în lotul de pacienți cu hiperparatiroidism primar comparativ cu FRAX-ul calculat cu densitatea minerală osoasă, ducând la o diferență semnificativă a estimării riscului de fractură majoră la 10 ani între grupul cu hiperparatiroidism primar și lotul martor.

HPTP a fost identificat ca fiind predictor independent pentru traiectoria diferită a FRAX ajustat cu TBS între cele două loturi de studiu. Deși este o influență discretă, modalitatea în care hiperparatiroidismul primar modifică dinamica FRAX prin TBS este semnificativă, fiind, probabil, un mic pas înainte spre rafinarea predicției riscului de fractură la 10 ani pentru acești pacienți.

14. Pacienții cu hiperparatiroidism primar au înregistrat o grosime a corticalei osoase și o rigiditate structurală (CSMI) ale femurului semnificativ mai depreciate prin comparație cu lotul martor, sugerând o reorganizare structurală a masei osoase asociate acestei afecțiuni.

15. Pe perioada de urmărire cu o mediană de 2 ani a pacienților tratați medical, nu s-a remarcat o creștere semnificativă a calcemiei sau iPTH, acest ce sugerează fie caracterul lent evolutiv al acestei afecțiuni, fie eficiența bună a tratamentului medical.

16. Paratiroidectomia curativă a fost succedată de scăderea semnificativă a valorilor acidului uric, variația calcemiei preoperatorie fiind un predictor semnificativ pentru variația uricemiei. Aceste rezultate au o importanță deosebită în evidențierea caracterului reversibil al hiperuricemiei, evidențiind unul dintre beneficiile mai puțin studiate ale paratiroidectomiei. Considerând aceste rezultate și relația dintre acidul uric și PTH identificată în prima parte a prezentei teze, recomandarea de determinare a acidului uric seric la pacienții cu hiperparatiroidism primar pare una rezonabilă. Pe lotul nostru de studiu, nu s-au remarcat beneficii semnificative ale paratiroidectomiei comparativ cu tratamentul medical asupra metabolismului lipidic sau glicemic.

17. Cura chirurgicală a hiperparatiroidismului primar a fost succedată de o scădere semnificativă a magneziemiei. Valoarea calcemiei preoperatorii a fost predictor semnificativ pentru variația magneziului seric. Acest aspect pare surprinzător ținând cont de asocierea negativă dintre magneziemie și creatinină, acidul uric seric, dislipidemie și boala cardiacă ischemică puse în evidență în Studiul 1. Recomandăm determinarea magneziemiei pacienților propuși pentru paratiroidectomie și suplimentarea deficitului de magneziu pentru prevenția unei hipomagnezimei simptomatice postoperator.

18. Pacienții cu tumoră paratiroidiană cu semnificație malignă incertă au prezentat valori mai mari ale calcemiei și iPTH, dar prevalențele și severitatea complicațiilor nu au avut diferențe semnificative statistic. Pe perioada de urmărire post-operatorie nu s-au înregistrat recidive de boală în cadrul acestor pacienți. Cu toate acestea, perioada medie de follow-up nu înlătură riscul de recidivă pe termen lung și necesitatea monitorizării acestor pacienți.

Puncte forte, limite și direcții viitoare de cercetare

Puncte forte

- abordare holistică a formelor de prezentare și complicațiilor asociate hiperparatiroidismului primar, acordând o atenție deosebită parametrilor metabolici și riscului cardio-vascular;
- evidențiază raporturile dintre severitatea hiperparatiroidismului primar și factorii de risc metabolici, facilitând integrarea acestora în predicția evenimentelor aterosclerotice cardio-vasculare;
- urmărirea pe o perioadă medie a unei populații autohtone cu hiperparatiroidism primar cu evaluarea consecințelor paratiroidectomiei curative prin comparație cu tratamentul farmacologic, într-o populație autohtonă;
- lotul martor împerecheat pe vârstă și sex, foarte bine alcătuit, pentru femeile la menopauză cu hiperparatiroidism primar, analiza comparativă între cele două subgrupuri ale lotului Studiului 2.2
- evaluarea relației dintre HPPT-TBS-FRAX în această manieră, identificând astfel modul în care scorul trabecular modifică riscul de fractură al pacienților cu hiperparatiroidism primar prin comparația cu lotul martor
- primul studiu ce include pacienți români și evidențiază dinamica diferită a acidului uric și magneziemiei în funcție de abordarea terapeutică, accentuând un beneficiu mai puțin studiat al paratiroidectomiei cu potențiale consecințe clinice;
- caracterizarea la diagnostic și în urmărire a seriei de 9 cazuri de tumoră paratiroidiană cu semnificație malignă incertă, ce oferă rezultate de interes atât clinic, cât și de cercetare.
- rezultatele obținute sugerează recomandări cu impact clinic direct și caracter interdisciplinar pentru un management optim al pacienților cu hiperparatiroidism primar.

Limite

- populația heterogenă și perioadă relativ scurtă de urmărire;
- suprapunerea factorilor de risc metabolici și cardio-vasculari - caracterul de influență reciprocă al acestor condiții face dificilă analiza riguroasă a contribuției hiperparatiroidismului primar în riscul cardio-vascular;
- instrumentul de calcul al riscului cardio-vascular a fost limitat de valorile extreme ale vârstei și parametrilor profilului lipidic, îngustând lotul analizat;

- date obținute retrospectiv sau transversal pentru Studiile 1 și 2;
- dificultatea de standardizare a tratamentelor afecțiunilor asociate sindromului metabolic, precum și aderența reală vs. cea raportată de către pacienți;
- lipsa datelor habituale utile în aprecierea riscului cardio-vascular,
- lipsa unor evidențe clare a fracturilor vertebrale morfometrice,
- numărul mic de pacienți cu hiperparatiroidism primar normocalcemic;
- grupul control provine dintr-un centru terțiar de osteoporoză, sugerând prezența altor factori de risc de fractură și scăzând astfel reprezentativitatea lotului;
- datele insuficiente sau incomplete despre utilizarea medicației (allopurinol, agenți diuretici, medicație antiresorbtivă, utilizarea suplimentelor de vitamina D sau suplimentelor alimentare cu răspuns biologic nedodevit sau nestandardizat);
- lipsa disponibilității markerilor de turn-over osoși în follow-up și a datelor osteodensitometrice în lotul de pacienți vindecați;

Directii viitoare de cercetare

- Recrutarea mai multor pacienți cu hiperparatiroidism primar normocalcemic pentru caracterizarea riguroasă a posibilelor complicații asociate acestei afecțiuni comparativ cu formele hipercalcemice de boală, dar și cu un lot control.
- Aprecierea insulino-rezistenței prin indice HOMA sau OGTT la pacienții cu hiperparatiroidism primar fără diagnostic confirmat de diabet zaharat de tip 2 și asocierea predicției de risc cardio-vascular cu indici de remodelare iocardică și rigiditate cardio-vasculară.
- Aprecierea markerilor de remodelare osoasă și indicatorilor geometriei osoase și relației lor cu hiperparatiroidismul primar și riscul de fractură. Urmărire pe termen lung a pacienților pentru evaluarea incidenței reale, la 10 ani, a fracturilor de fragilitate și comparația cu predicția inițială FRAX.
- Studii prospective mai ample - evoluția comparativă a parametrilor metabolici în funcție de abordarea terapeutică a pacienților; reevaluare activă a pacienților operați (markerii de turn-over osos, variația TBS, integrarea 25(OH)-vitaminei D în bucla de feedback parathormon-acid uric, precum și o mai bună înțelegere a relației dintre parathormon, calciu și magneziu, în vederea includerii dozării AUS și magneziului în deciziile terapeutice.
- Evaluarea pe termen lung a pacienților cu diagnostic histologic de adenom atipic de paratiroidă pentru a evidenția riscul de recidivă și necesitatea de urmărire în practica clinică.

Bibliografie selectivă

- Arnett, Donna K et al. "2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines." *Circulation* vol. 140,11 (2019): e596-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678
- Bilezikian, John P et al. "Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop." *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* vol. 37,11 (2022): 2293-2314. doi:10.1002/jbmr.4677
- Bollerslev, Jens et al. "Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 94,7 (2009): 2255-61. doi:10.1210/jc.2008-2742
- Camacho, Pauline M et al. "AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE." *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* vol. 26,Suppl 1 (2020): 1-46. doi:10.4158/GL-2020-0524SUPPL
- Darbà, Josep, and Alicia Marsà. "Epidemiology and management of parathyroid gland disorders in Spain over 15 years: A retrospective multicentre analysis." *PloS one* vol. 15,3 e0230130. 10 Mar. 2020, doi:10.1371/journal.pone.0230130
- Eufrazino, Cátia et al. "Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism and its Non-classical Manifestations in the City of Recife, Brazil." *Clinical medicine insights. Endocrinology and diabetes* vol. 6 69-74. 4 Dec. 2013, doi:10.4137/CMED.S13147
- Griebeler, Marcio L et al. "Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010)." *Bone* vol. 73 (2015): 1-7. doi:10.1016/j.bone.2014.12.003
- Heath, H 3rd et al. "Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community." *The New England journal of medicine* vol. 302,4 (1980): 189-93. doi:10.1056/NEJM198001243020402
- Med-Imaps, T. i. *Advanced DXA Using TBS iNsight A New Bone Structure Assessment Technique Enhances Identification of Fracture Risk*. Preluat de pe <https://www.vertec.co.uk/content/uploaded/WP1-HOLOGIC-eng.pdf>
- Ohe, M N et al. "Changes in clinical and laboratory findings at the time of diagnosis of primary hyperparathyroidism in a University Hospital in São Paulo from 1985 to 2002." *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas* vol. 38,9 (2005): 1383-7. doi:10.1590/s0100-879x2005000900013
- Pludowski, Pawel et al. "Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement." *Nutrients* vol. 14,7 1483. 2 Apr. 2022, doi:10.3390/nu14071483
- Walsh, Jennifer et al. "SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients." *Endocrine connections* vol. 5,5 (2016): G9-G11. doi:10.1530/EC-16-0055
- Yadav, Sanjay Kumar et al. "Primary hyperparathyroidism in developing world: a systematic review on the changing clinical profile of the disease." *Archives of endocrinology and metabolism* vol. 64,2 (2020): 105-110. doi:10.20945/2359-3997000000211

Lista cu lucrările științifice publicate

Oprea TE, Barbu CG, Martin SC, Sarbu AE, Duta SG, Nistor IM, Fica S. “Degraded Bone Microarchitecture in Women with PHPT-Significant Predictor of Fracture Probability.” *Clinical medicine insights. Endocrinology and diabetes* vol. 16 11795514221145840. 20 Jan. 2023, doi:10.1177/11795514221145840

Oprea TE, Barbu CG, Martin SC, Sarbu AE, Calapod RI, Nistor IM, Fica SV. “Uric Acid in Primary Hyperparathyroidism: Assessment of Surgical versus Conservative Approach.” *Chirurgia (Bucharest, Romania : 1990)* vol. 118,2 (2023): 146-152. doi:10.21614/chirurgia.2821

Prezentări

- Carmen Gabriela Barbu, Theodor Eugen Oprea, Amalia Arhire, Alice Albu, Sorina Martin, Anca Sîrbu, Simona Fica, DO HIP AXIS LENGTH AND NECK SHAFT ANGLE MEASUREMENT LEAD TO A BETTER HIP FRACTURE RISK EVALUATION IN CLINICAL PRACTICE?, Congresul Național de Endocrinologie, ediția XXVII, 19-22 Iunie 2019, București, România.
- Theodor Eugen Oprea, Carmen Barbu, Anca Sîrbu, Sorina Martin, Alice Albu, Simona Fica. PTH – JUCĂTOR IMPORTANT ÎN ECHILIBRUL METABOLIC, Forumul Tinerilor Endocrinologi, 11-12 Decembrie 2020.
- Theodor Eugen Oprea, Carmen Barbu, Anca Sîrbu, Sorina Martin, Calapod Ruxandra Ioana, Nistor Irina Manuela, Simona Fica. Uric Acid in PHPT – Assesment of medical vs surgical Approach, Forumul Tinerilor Endocrinologi, 8-10 Decembrie 2022, București.

Postere

- Theodor Eugen Oprea, Sorina Martin, Anca Elena Sîrbu, Alice Albu, Carmen Barbu, THE IMPORTANCE OF DISTAL FOREARM DXA IN PHPT: A RETROSPECTIVE STUDY OF 33 PATIENTS, P275,45th European Calcified Tissue Society Congress, 26-29 Mai 2018, Valencia, Spania. P275
- Theodor Eugen Oprea, Daniela Frunza, Amalia Arhire, Carmen Gabriela Barbu, ATYPICAL PARATHYROID ADENOMA, Congresul European de Endocrinologie, Editia XX, 19-22 Mai 2018, Barcelona, Spania. Edocrine Abstracts EP32

- Theodor Eugen Oprea, Carmen Gabriela Barbu, Simona Fica, ATYPICAL FEMORAL FRACTURE: THE PRICE FOR LONG TERM BIPHOSPHONATES ADHERENCE? P1131, WCO-IOF-ESCEO 4-7 Aprilie 2019, Paris, Franța.
- Carmen Gabriela Barbu, Anca Sîrbu, Alice Albu, Sorina Martin, Suzana Florea, Mădălina Cristina Pavel, Theodor Eugen Oprea, Hasan Cheaito, Amalia Arhire, Simona Fica, INCREASED BMI IN OSTEOPOROTIC PATIENTS, ENOUGH VITAMIN D STORED? OC.1.30, Congresul Național de Endocrinologie, Editia XXIV, 22-25 Iunie 2016, Brașov, România.
- Carmen Gabriela Barbu, Anca Sîrbu, Alice Albu, Sorina Martin, Suzana Florea, Mădălina Cristina Pavel, Theodor Eugen Oprea, Hasan Cheaito, Amalia Arhire, Simona Fica, CORRELATION BETWEEN SEXSTEROIDS AND RISK OF FALLS IN MEN WITH OSTEOPOROSIS, Congresul Național de Endocrinologie, Editia XXIV, 22-25 Iunie 2016, Brașov, România.
- Theodor Eugen Oprea, Gabriela Carmen Barbu, Amalia Arhire, Anca Sîrbu, Sorina Martin, Alice Albu, Simona Fica, METABOLIC OUTCOME OF SURGERY IN PHPT PATIENTS IN CLINICAL PRACTICE, Congresul Național de Endocrinologie, Editia XXVII, 19-22 Iunie 2019, București, România.