

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

**ОСОБЕНОСТИ НА КОСТНИЯ  
МЕТАБОЛИЗЪМ ПРИ ПАЦИЕНТИ С  
ПЪРВИЧЕН ХИПЕРПАРАТИРЕОИДИЗЪМ**

Д-р Инна Ангелова Янкова

**Научен ръководител:**

Проф. д-р Русанка Димитрова Ковачева, дм

**Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна  
степен „Доктор“ по докторска програма „Ендокринология“**

София, 2024

## СЪДЪРЖАНИЕ

1. Въведение.....	5
2. Литературен обзор .....	8
3. Цел и задачи .....	38
4. Материали и методи .....	39
5. Резултати.....	48
6. Обсъждане.....	82
7. Основни изводи .....	97
8. Приноси.....	99
9. Библиография .....	100
10. Публикации, свързани с дисертационния труд .....	125
11. Участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд .....	126
12. Научни проекти, свързани с дисертационния труд .....	129

## **ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ**

### **На кирилица**

**аПХПТ** – асимптоматичен първичен хиперпаратиреоидизъм

**БШ** – бедрена шийка

**ДР** – дистална трета на радиус

**ИТМ** - индекс на телесна маса

**КМП** – костна минерална плътност

**ЛП** – лумбални прешлени

**нПХПТ** – нормокалциемичен първичен хиперпаратиреоидизъм

**ОБ** – общо бедро

**ПТА** – паратиреоиден аденом

**ПХПТ** – първичен хиперпаратиреоидизъм

**ПЩЖ** – паращитовидна жлеза

**СЗО** – Световна здравна организация

**сПХПТ** – симптоматичен първичен хиперпаратиреоидизъм

**ТПБ** – тънкоиглена пункционна биопсия

**ТХ** – тиреоидит на Хашимото

**хПХПТ** – хиперкалциемичен първичен хиперпаратиреоидизъм

**ЩЖ** – щитовидна жлеза

### **На латиница**

**25(OH)D** - 25-хидроксихолекалциферол

**Alb** - албумин

**ALP** – алкална фосфатаза

**anti-TgAb** - тиреоглобулинови антитела

**anti-TPOAb** - антитела срещу тиреоидната пероксидаза

**Ca** – албумин-коригиран калций

**Cr** - креатинин

**DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry)** - двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия

**eGFR (estimated glomerular filtration rate)** – изчислена гломерулна филтрация

**fT4** - свободен тироксин

**iCa** – йонизиран калций

**IL-17A** – интерлевкин-17A

**Mg** - магнезий

**OC** – остеокалцин

**OPG** – остеопротегерин

**PO<sub>4</sub>** – неорганични фосфати

**PTH** – паратиреоиден хормон

**RANKL** – лиганд на рецепторния активатор на ядрения фактор карра-В

**СПЕКТ-СТ** - еднофотонна емисионна компютърна томография

**tCa** – общ серумен калций

**TSH** - тиреостимулиращ хормон

**uCa** - 24-часова уринна екскрецията на калций

**uPO<sub>4</sub>** - 24-часова уринна екскрецията на фосфати

**VFA (vertebral fracture assessment)** - оценка на вертебрална фрактура

**β-CTX** - β-С-терминален телопептид на колаген тип I

## 1. Въведение

Първичният хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ) е ендокринно нарушение, което се характеризира с повишен паратхормон (PTH) и висока или висококонормална калциемия. Най-честата причина за заболяването е единичен доброкачествен паратиреоиден аденом (80-90%). По-рядко се дължи на хиперплазия или множествени аденоми, по-характерни за фамилните форми (10%), или паратиреоиден карцином, който е отговорен за по-малко от 1% от случаите [23]. Честотата на ПХПТ нараства с възрастта и е най-висока през шесто-седмо десетилетие. По-често засяга жени, предимно след менопауза. Преди 50-годишна възраст честотата на заболяването е сходна при двата пола [252].

Основните органи и системи, които се засягат при ПХПТ, са кости, бъбреци, стомашно-чревен тракт и централна нервна система (ЦНС). PTH е основен регулатор на калциево-фосфорната хомеостаза. Ефектите му в таргетните органи са резултат от свързването със специфичен рецептор - PTH рецептор тип 1 (PTHr1), експресиран върху клетъчната повърхност на голям брой клетки. Свързването на PTH-PTHr1 в костта води до повишена остеобластна експресия на рецепторния активатор на лиганда на ядрения фактор карра-В (RANKL). RANKL се свързва със своя рецептор RANK, експресиран върху прекурсорите на остеокластите, като по този начин стимулира остеокластогенезата и активността на остеокластите [131]. PTH също индуцира намаляване на остеопротегерина (OPG), разтворим рецептор-примамка за RANKL, който предотвратява образуването на комплекса RANKL-RANK и последващата костна резорбция [91]. В резултат на това продължителната свръхпродукция на PTH, която се наблюдава при ПХПТ, води до повишена експресия на RANKL от остеобластите, намалена експресия на OPG, повишено съотношение RANKL/OPG и стимулиране на

остеокластогенезата [91,131]. Настъпва стимулиране на костната резорбция и дефект в костното формиране, причинявайки загуба основно на кортикална костна маса, докато в трабекуларната кост превалират процеси на деминерализация.

ПХПТ е заболяване, характеризиращо се с повишен костен обмен, намалена костна минерална плътност (КМП) и повишен риск от фрактури. Разпространението на остеопорозата сред пациенти с ПХПТ варира от 50% до 65% [36,48]. Костното увреждане се характеризира със засягане в по-голяма степен на кортикална кост в сравнение с трабекуларна [206], което е различно от това при постменопаузалната остеопороза, където преобладава загуба на трабекуларна кост [165]. По този начин, при ПХПТ по-ниска КМП обикновено се наблюдава в кости с преобладаваща кортикална част, като дисталния радиус [121]. Освен това измерването на КМП на дистален радиус увеличава степента на откриване на остеопороза при пациенти с ПХПТ с 11% [38].

Постоянно високите нива на РТН стимулират и диференциацията на CD4 лимфоцити в специфични CD17-позитивни Т-хелперни клетки (Th17) в костния мозък. Тези клетки мощно индуцират остеокластогенезата чрез секреция на интерлевкин-17А (IL-17A) [72,221]. Свързвайки се със специфични мембранни рецептори (IL-17R), IL-17A стимулира секрецията на RANKL и повишава остеокластогенезата. Клинични проучвания с експериментални животни показват, че индуцираната от РТН костна загуба не се наблюдава при животни без Т-лимфоцити [122,221]. Тези наблюдения са довели до заключението, че Т-клетките участват в механизмите, чрез които РТН влияе върху костния метаболизъм. Т-лимфоцитите експресират РTHR1 и дефектите в тези рецептори потискат катаболните ефекти на РТН [90].

През последните десетилетия с въвеждането на рутинното измерване на серумен калций и скрининга за остеопороза е установено нарастване в честотата на ПХПТ. Като резултат се увеличава броят на диагностицираните асимптоматични форми на заболяването. Описват се и нови форми на ПХПТ, като нормокалциемичен и нормохормонален ПХПТ [24].

ПХПТ често се асоциира с различни нарушения на ендокринните жлези, особено на щитовидната жлеза (ЩЖ). В проучването си, Ryan S. и сътр. намират злокачествени тумори на ЩЖ при 14% от пациентите с ПХПТ, полинодозна струма – при 50%, тиреоидит на Хашимото (ТХ) – при 17% [187]. Сходни резултати съобщава и екип от Турция [116]. От друга страна, сред 2267 лица с ТХ Ignjatovich V. и сътр. описват значимо по-висока честота на ПХПТ, отколкото в общото население (1.89% срещу 0.3%) [94]. Явно е, че съчетанието на ТХ и ПХПТ е по-често от очакваното според отделните честоти на двете заболявания, но до момента не е изяснено дали наличието едновременно на двете заболяване се дължи на честотата им сред популацията или има връзка, която да обуслови по-висока честота на съчетанието. В патогенезата на ТХ участват както клетъчно-медираните, така и хуморалните имунни механизми, с доминираща роля на Th и по-специално на IL-17A-продуциращите Th17. Описани са по-високи нива на IL-17 при пациенти с ТХ в сравнение със здрави контроли [67,127,173]. Очевидно е, че IL-17 участва в патогенезата както на ПХПТ, така и на ТХ. Необходими са допълнителни проучвания за оценка на връзката и взаимното влияние на двете заболявания.

## 2. Литературен обзор

### 1. Физиологично действие на паратиреоидния хормон

Паратиреоидният хормон (PTH) е полипептид, състоящ се от 84 аминокиселини, който се синтезира от главните клетки на паращитовидните жлези (ПЩЖ). Той е един от основните регулатори на калциево-фосфорната хомеостаза. Синтезът и секрецията му се контролират негативно от калций-чувствителни рецептори (CaSR), намиращи се по мембраната на паратиреоидните клетки [58]. Сигналят за продукцията и отделянето на PTH е ниското ниво на екстрацелуларния йонизиран калций (Ca) и обратно – секрецията на PTH се потиска при повишаване на концентрацията на последния и ангажиране на рецепторите. Повишаването на нивото на неорганичните фосфати (PO<sub>4</sub>) също може да стимулира синтеза и секрецията на PTH директно или индиректно – чрез редукция на калциевото ниво [211]. PTH поддържа нивото на Ca и PO<sub>4</sub> в плазмата в много тесни граници чрез различни механизми. В бъбрека PTH активира ензима 1-алфа хидроксилаза, който от своя страна катализира последната стъпка в превръщането на витамин D в активния му метаболит – калцитриол (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Калцитриол е основният фактор, който осигурява усвояването на Ca и в по-малка степен на PO<sub>4</sub> в червата. Освен това PTH увеличава реабсорбцията на Ca в бъбречните тубули и намалява тази на PO<sub>4</sub> [211].

На трето място, PTH увеличава костното формиране и костното разграждане и така се явява ключов регулатор на костното ремоделиране. Той стимулира едновременно остеокластната костна резорбция и остеобластното костно формиране, в зависимост от продължителността на действието си [202]. При физиологични условия PTH осигурява равновесието между двата процеса. Интермитентното приложение на фармакологични дози PTH стимулира

костното формиране, което се използва при лечението на остеопороза, докато при трайно повишени нива на PTH в циркулацията превалира костното разграждане.

## **2. Ефекти на PTH върху костта**

PTH оказва своето действие в костите, като се свързва със специфични повърхностни рецептори – PTH-рецептори тип 1 (PTHr1). Редица клетки като остеобласти, остеоцити, костномозъчни стромални клетки, T-клетки и макрофаги притежават тези рецептори. Свързването на PTH с PTHr1 по повърхността на остеобластите оказва както костформиращи, така и костразграждащи ефекти в зависимост от продължителността на въздействието. Интермитентното приложение на PTH инхибира адипоцитната диференциация на костномозъчните стволови клетки от остеобластната линия, увеличава броя на остеобластните предшественици чрез потискане на апоптозата им и стимулира остеобластната пролиферация и диференциране [13,66,202]. Това става чрез повишаване на експресията на остеобласт-специфични гени като Runx2, колаген тип I  $\alpha 1$  в незрелите остеобласти и алкална фосфатаза и остеокалцин в зрелите остеобласти [92]. PTH намалява експресията на проапоптични гени, като Bad, и засилва експресията на антиапоптични протеини като Bcl-2 [18]. В допълнение, PTH стимулира възстановяването на ДНК и по този начин повишава преживяемостта на остеобластите [190]. Анаболният ефект на PTH изисква наличието на инсулиноподобен растежен фактор-I (IGF-I), фибробластен растежен фактор-2 (FGF-2) и Wnt-протеини [12].

Wnt-протеините индуцират каноничния Wnt/ $\beta$ -catenin сигнален път чрез свързване с димерен рецепторен комплекс, съставен от Frizzled (Fzd) рецептор и LDL корецепторни протеини (LRP5 и LRP6). Активирането на Wnt-

сигнализацията стимулира пролиферацията и диференциацията на остеобластите [29], предотвратява апоптозата им [11,28] и увеличава производство на остеопротегерин (OPG) [75]. PTH е каноничен агонист на Wnt-сигнализацията, като повишава нивата на  $\beta$ -catenin в остеобластните клетки и по този начин стимулира костното формиране [115]. Освен това, PTH инхибира продукцията на склеростин (секретиран от остеоцитите Wnt сигнален антагонист)[17], Dickkopf-1 (разтворим сигнален инхибитор на LRP5 и LRP6)[115] и Sfrp-4 (фактор, свързващ се с Wnt-протеините и антагонизиращ Wnt-сигнализация)[172].

За разлика от остеобластите, остеокластите не притежават PTHR1. Тяхното активиране става индиректно с участието на два есенциални цитокина – макрофагеалния колоно-стимулиращ фактор (M-CSF) и лиганда за рецептора, активиращ ядрен фактор  $\kappa$ -B (RANK) – RANKL. Свързвайки се с рецептори, разположени по повърхността на остеокластите, те стимулират остеокластното диференциране и активиране и в следствие - костната резорбция. Ролята на PTH в тези процеси се изразява в провокиране на експресията на RANKL и M-CSF от остеобластите [110]. От остеобластите се експресира и друг медиатор, участващ в процесите на костно ремоделиране – остеопротегерин (OPG). OPG представлява разтворим рецептор-примамка за RANKL. Свързвайки се с RANKL, той възпрепятства образуването на комплекс RANKL-RANK и последващата костната резорбция [107,207]. Следователно остеокластогенезата се модулира от баланса в концентрациите на OPG и RANKL [102]. Продължителната инфузия на PTH води до увеличаване на експресията на RANKL от остеобластите, намаляване на тази на OPG, увеличаване на отношението RANKL/OPG и стимулиране на остеокластогенезата и костната резорбция [91,131].

Друг основен участник в процесите в костта, повлиявани от PTH, са остеоцитите [103]. Те играят ключова роля в регулирането на костната хомеостаза чрез координиране на активността на остеобластите и остеокластите [30]. В същото време са основен източник на RANKL [156] и единствен източник на склеростин (Scl) - мощен инхибитор на Wnt сигнализация, който чрез отрицателно регулиране на диференциацията и функцията на остеобластите, инхибира процеса на костно формиране [21]. Интермитентни дози PTH оказват директно инхибиращо действие върху Scl и в резултат стимулират костното формиране [19].

### **3. Участие на Т-клетките в костните процеси, индуцирани от PTH**

При клинични проучвания с експериментални животни е установено, че индуцираната от PTH костна загуба се предотвратява при тези от тях, които нямат Т-лимфоцити. Тези наблюдения са довели до предположението, че Т-клетките участват в механизмите, чрез които PTH повлиява костната обмяна. Освен това, Т-лимфоцитите експресират PTHR1 и различни нарушения в тези рецептори потискат катаболните ефекти на PTH [90]. Липсата на индуцирана от PTH костна резорбция при имунодефицитни експериментални животни изглежда се медира от CD40 лиганд (CD40L) - повърхностна молекула, експресирана от активираните Т-клетки. С негова помощ Т-лимфоцитите се свързват със специфични CD40 рецептори по повърхността на костномозъчните стромални клетки и ги сенсibiliзират към действието на PTH. Това засилва експресията на RANKL от стромалните клетки, намалява експресията на OPG и увеличава остеокластогенезата [72,162]. Аблацията на CD40L върху Т-клетките притъпява костната катаболна активност на PTH чрез намаляване на броя на стромалните клетки, намаляване на съотношението RANKL/OPG и намаляване на костна резорбция [72].

Съществуват доказателства за участието на Т-лимфоцитите в анаболното действие на PTH в костта. М. Terauchi и сътр. показват, че интермитентното приложение на PTH при мишки стимулира експресията на Wnt10b от Т-клетките. Wnt10b активира каноничния Wnt сигнален път в остеобластите и стимулира процесите на костно формиране [222]. D'Amelio P. и сътр. изследват ефекта на интермитентните и трайно високите нива на PTH върху продукцията на Wnt10b от Т-лимфоцитите при хора [52]. Техните резултати показват повишена експресия на Wnt10b от Т-клетките под влияние на интермитентен PTH, докато такава зависимост не се установява при пациентите с ПХПТ.

Трайно повишените нива на PTH стимулират диференциацията на CD4-лимфоцити в специфични CD17 позитивни Т-хелпери (Th17). Тези клетки мощно индуцират остеокластогенезата чрез секреция на IL-17A [72,221]. IL-17A е проинфламаторен цитокин, част от IL-17 семейство, съставено от шест члена (от IL-17A до IL-17F), участващи в процесите на хронично възпаление и тъканна деструкция. IL-17A оказва своето действие като се свързва със специфични мембранни рецептори – IL-17R. Редица клетки като остеобласти, остеоцити, фибробласти, епителни и ендотелни клетки притежават такива рецептори. Комплексът IL-17 – IL-17R води до стимулиране на секрецията на RANKL от остеоцитите и повишаване на остеокластогенезата. Li JY и сътр. демонстрират, че при мишки с липсващи IL-17R остеокластна костна резорбция и костна загуба в отговор на PTH не се наблюдава [122]. В същото проучване лечението на мишки с неутрализиращи анти-IL-17A антитела блокира PTH-индуцираната костна загуба и предотвратява продукцията на RANKL от остеобластните клетки.

PTH стимулира Т-клетъчната продукция и на друг мощен възпалителен цитокин – тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF $\alpha$ ), който усилва активността на RANKL и остеокластогенезата [221]. В допълнение TNF $\alpha$  индуцира диференциацията на CD4-Т-клетките в Th17 клетки и последващата секреция на IL-17A.

#### **4. Първичен хиперпаратиреоидизъм**

##### **4.1. Епидемиология и патогенеза**

Първичният хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ) е ендокринно нарушение, което се характеризира с хиперкалциемия и повишен или неадекватно висок на нивото на калция PTH. ПХПТ е смятан за третото най-често диагностицирано ендокринно нарушение [42]. През последните десетилетия се установява нарастване в честотата на заболяването, дължащо се основно на въведените биохимични скринингови програми, включващи рутинно измерване на серумния Ca [5,53,79,86,252]. Като резултат се увеличава броят на диагностицираните асимптоматични форми. Така например честотата на ПХПТ в САЩ преди започването на рутинното изследване на калций е била 17.4 на 100 000 население, а след това нараства до 84.1 на 100 000 [79]. В Европа също се отчита нарастване на честотата на ПХПТ. Проучване от Дания докладва линейно нарастване на честотата на заболяването от 1997 г. до 2010 г. с достигане до 16 на 100 000 през 2010 г., като заболеваемостта е по-висока при жените [5]. Редица други европейски проучвания също показват значимо увеличаване на честотата на заболяването след въвеждане на биохимичния скрининг [180,255]. Скорошно проучване в САЩ посочва варираща честота на ПХПТ от 34.3 до 120.2 на 100 000 сред жените и от 13.4 до 35.6 на 100 000 при мъжете [252]. Освен това, с напредване на възрастта заболеваемостта от ПХПТ нараства и половите различия стават по-ясно изразени. Авторите докладват най-висока честота на заболяването през седмото десетилетие и по-често

засягане на женския пол. Преди 50-годишна възраст честотата на заболяването е сходна при двата пола [252]. Резултати от Националното многоцентрово проучване за разпространение на основни ендокринни заболявания и сърдечносъдови рискови фактори в България, проведено през 2012 г. и включващо 2023 лица, докладва честота на хиперпаратиреоидизма от 3.59% и нарастване с възрастта – от 1.9% при по-младите групи до 6.8% сред лицата над 60 години [2].

Нарастване на заболяемостта от ПХПТ се наблюдава и след въвеждането на скрининга за остеопороза и рутинното измерване на РТН през 1989 г. Това довежда до описанието на нова форма на заболяването – нормокалциемичен ПХПТ [51]. Докладваната честота на тази форма също варира поради използването на различни диагностични критерии [32,44,73,163]. В развитите страни над 80% от пациентите са с асимптоматична форма на заболяването, а 20% – с бъбречни и костни усложнения или симптоматична хиперкалциемия. В страните, където рутинните биохимични изследвания на серумен калций и РТН са слабо застъпени, честотата на ПХПТ е ниска и по-голяма част от пациентите са със симптоматични форми [65,158,249].

Най-честата причина за ПХПТ е единичен доброкачествен паратиреоиден аденом (80-90%). По-рядко заболяването се дължи на хиперплазия или множествени аденоми, по-характерни за фамилните форми (10%), или паратиреоиден карцином, който е отговорен за по-малко от 1% от случаите [23]. В основата на патофизиологичните механизми на заболяването е загубата на нормална обратна връзка между серумните нива на Са и синтеза и секрецията на РТН, поради паратиреоидната клетъчна пролиферация и/или намаления броя на CaSR върху паратиреоидните клетки [33].

При до 90% от случаите ПХПТ се проявява спорадично, без фамилна обремененост за заболяването или други ендокринни нарушения [23]. Познати са малко рискови фактори, като например влиянието на външното облъчване в шийната област, особено в детската възраст [176,204]. Фамилните форми на ПХПТ се срещат по-рядко - средно в около 5-10% от случаите, като част от различни генетични синдроми [23]. В това число се включват множествена ендокринна неоплазия (MEN) тип 1, MEN тип 2А, хиперпаратиреоидизъм с тумори на челюстта (НРТ-ЈТ синдром), фамилен изолиран хиперпаратиреоидизъм, фамилна хипокалциурична хиперкалциемия (FHH), тежък неонатален хиперпаратиреоидизъм. Проучвания на тези синдроми са помогнали за дефинирането на патофизиологичните механизми както на фамилните, така и на спорадичните паратиреоидни неоплазми. Паратиреоидните тумори възникват в резултат на дефекти в гени за различни растежни фактори, протоонкогени или тумор супресорни гени, като MEN1 и HRPT2 [197]. Открито е, че соматични мутации в тези гени са чести събития в клоналното развитие на спорадичните паратиреоидни аденоми и карциноми.

#### **4.2. Клинична картина**

Клиничните прояви на класическия ПХПТ са резултат предимно от хроничната хиперкалциемия и включват полиурия, полидипсия, астено-динамия, проксимална мускулна слабост, констипация, анорексия, гадене, дехидратация. Основните органи и системи, които се засягат, са бъбреци, кости, гастроинтестинален тракт и централна нервна система (ЦНС). Типична проява е остеопорозата със субпериостална костна резорбция и нарушена минерализацията на скелета [121]. В черепните кости процесът на деминерализация води до изтъняване по типа „сол и пипер“. Повишената остеокластна активност предразполага към активиране на възпалителна каскада с инфилтрация на макрофаги и разрастване на фиброзна тъкан в

медуларните пространства. В резултат се развива т.нар. *osteitis fibrosa cystica*, с характерните костни кисти и кафяви костни тумори [15,118,136]. Кафявите костни тумори са предимно мултифокални костни лезии, образувани на места с бърза костна резорбция. Характерното им оцветяване се дължи на склонността към кръвоизливи и хемосидериновите отлагания. Локализират се по-често в челюстните кости, черепа, таза, ключиците, ребрата, бедрените кости и гръбначния стълб. Костните лезии се изявяват клинично с болки, скелетни деформации и патологични фрактури [43,192]. Описани са и други скелетни прояви, характерни за ПХПТ, като хондрокалциноза, синовит и сакроилеит [164,223].

Хиперкалциемията уврежда бъбреците и води до развитие на нефролитиаза и нефрокалциноза с намаляване на бъбречната функция. Симптоматична нефролитиаза е налице при около 10–20% от пациентите [178,237]. Скрининг за асимптоматична нефролитиаза, заложен в препоръките от 2014 г. [24], показва, че разпространението всъщност е много по-високо [24,32,34,48,178]. Рискови фактори за нефролитиаза са по-младата възраст и мъжкият пол, докато степента на хиперкалциемия, хиперкалциурия и нивата на РТН не оказват значимо влияние [34,157,178]. Хиперкалциурия се открива при до 30% от пациентите [134]. Хроничното бъбречно увреждане също не е необичайно при ПХПТ [241]. Различни колективи съобщават за намаление на eGFR <60 mL/min при 12% до 20.6% от пациентите с ПХПТ [16,49].

Симптоматичният ПХПТ се характеризира и с прояви от страна на стомашно-чревния тракт, като коремна болка, запек, гадене, повръщане, холелитиаза, пептични язви и панкреатит, в резултат на стимулираната от калциемията секреция на гастрин. Хиперкалциемията и високите нива на РТН водят до невропсихични нарушения (лесна уморяемост, тревожност, намалена

концентрация и нарушена когниция) и кардиологични усложнения (повишено артериално налягане, левокамерна хипертрофия, калциеви отлагания по клапните платна, скъсен QT интервал и риск от ритъмни нарушения) [106]. Тези прояви са характерни за класическите форми на заболяването, свързани със значимо по-високи нива на Са. Няма ясни доказателства за връзката на асимптоматичните форми на ПХПТ с неврокогнитивната дисфункция и кардиоваскуларните нарушения, поради което не се препоръчва насочено изследване за тези усложнения [25]. След паратиреоидектомия също се наблюдават противоречиви резултати и към момента наличните невропсихични и кардиоваскуларни нарушения не се приемат като индикация за хирургично лечение [25].

Класическата форма на ПХПТ се среща рядко в днешни дни. В САЩ е докладвана честота на *osteitis fibrosa cystica* под 2% и намаляваща честота на клинично изявена нефролитиаза от 60% на 20% за последните 70 години [202]. В страните със слабо застъпен рутинен биохимичен скрининг по-голяма част от пациентите са със симптоматичен ПХПТ [125,133,167,194]. Доклад от 2015 г. показва, че над 50% от пациентите с ПХПТ в Латинска Америка са с *osteitis fibrosa cystica* [14]. Отчетена е и висока честота на нефролитиаза в тези страни (>40%) [159].

Асимптоматичният ПХПТ е най-често срещаната форма на заболяването. Обикновено се характеризира с лекостепенна хиперкалциемия (с увеличение под 0.25 mmol/l от горната референтна граница). Все по-рядко се срещат специфичните костни прояви на заболяването и симптоматичната нефролитиаза. Въпреки това, ако се използват високочувствителни методи за оценка, в голяма част от асимптоматичните пациенти могат да се открият доказателства за костно и бъбречно засягане [70].

Описват се и нови форми на ПХПТ, като нормокалциемичен и нормохормонален ПХПТ [24]. Нормокалциемичният първичен хиперпаратиреоидизъм (нПХПТ) се дефинира като нарушение с хронично високи нива на РТН и нормални нива на албумин-коригиран и йонизиран Са при най-малко две последователни измервания, за период от 3 до 6 месеца и при липса на други причини за вторичен хиперпаратиреоидизъм (бъбречно заболяване, дефицит на витамин D, хиперкалциурия, малабсорбция и употреба на лекарства, които променят калциевата хомеостаза, като диуретици, литиеви соли, антиконвулсанти, антирезорбтивни медикаменти) [24,57]. Диагнозата на нПХПТ е сложна и изисква комбинация от биохимични тестове, клинично наблюдение и образни изследвания, за да се разграничи от други състояния. Използването на различни диагностични критерии е причина за значителното вариране в разпространението на нПХПТ, докладвано от различните автори между 0.5 и 20% [44,73,163]. Въпреки че концепцията за нПХПТ е описана още през 2008 г., проучванията върху клиничното му протичане и биохимичната характеристика са с противоречиви резултати. Има данни за значимо повишена честота на остеопороза, нискоенергийни фрактури и нефролитиаза при малки кохорти от пациенти с нПХПТ [208,227]. Lemos et al. докладват честота на нефролитиазата при нПХПТ, сравнима с тази при хиперкалциемичната форма на заболяването [120]. В проучването на Hollowa B. et al. е установена по-ниска честота на хипертонията при пациентите с нПХПТ спрямо хиперкалциемичния ПХПТ (хПХПТ). Не е намерена разлика в честотата на фрактурите при двете форми на заболяването [89]. Необходими са повече проучвания, които да изследват усложненията при нПХПТ.

### **4.3. Патолофизиологични промени в костното ремоделиране при ПХПТ**

Продължителната свръхпродукция на РТН, която се наблюдава при ПХПТ, води до стимулиране на костната резорбция и дефект в костното формиране, причинявайки загуба на кортикална и често трабекуларна костна маса. Това става поради засилено стимулиране на експресията на RANKL от остеобластите, паралелно с намаляване на експресия на OPG и костното формиране. Като резултат се наблюдава повишен костен обмен, намалена костна минерална плътност (КМП), особено на кортикална кост, и повишен риск от фрактури.

Трайно високите нива на РТН в костната микросреда вероятно нарушават и баланса на формиране/резорбция посредством описаните в предишния раздел механизми. Приема се, че ключова роля имат костномозъчните лимфоцити. За да изследват влиянието на ПХПТ върху производството на възпалителни цитокини при хора, Jau-Yi Li и сътр. сравняват нивата на IL-17A при здрави лица и пациенти с ПХПТ преди и 1 месец след оперативно лечение [122]. Проучването установява три пъти по-високо ниво на IL-17A при пациентите с ПХПТ спрямо контролните лица. Освен това е наблюдавано нормализиране на изследваните проинфламаторни цитокини в групата на ПХПТ след успешна паратиреоидектомия. Авторите установяват и асоциация на ПХПТ с увеличени нива на TNF $\alpha$  и IL-23. Тези данни предполагат, че повишената експресия на IL-17A при пациенти с ПХПТ се дължи на повишени нива на циркулиращия РТН. Не може обаче да се изключи възможността за участие и на други фактори, регулирани от РТН.

### **4.4. ПХПТ и костна минерална плътност**

Златен стандарт за измерване на костна минерална плътност (КМП) и определяне на степента на костна загуба е двойноенергийната рентгенова

абсорбциометрия (Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA). Това е неинвазивен метод, с помощта на който може да се установи загуба на костна маса дори по-малка от 2%. Използва се нискодозово рентгеново лъчение, като се измерва степента на поглъщане на рентгеновите лъчи от костта и меките тъкани.

Разпространението на остеопорозата сред пациенти с ПХПТ варира от 50% до 65% [36,48], особено сред жени след менопауза, по-възрастни пациенти и тези с по-нисък индекс на телесна маса (ИТМ) [36-38,129]. Костното увреждане се характеризира със засягане в по-голяма степен на кортикална кост в сравнение с трабекуларна [206], което е съвсем различно от това при постменопаузалната остеопороза, където преобладава загуба на трабекуларна кост [159]. По този начин, при ПХПТ по-ниска КМП обикновено се наблюдава в кости с преобладаваща кортикална част, като дисталния радиус (границата между средна и дистална трета на радиуса) [121]. В кохортно проучване, при което са проследени промените в КМП при пациенти с ПХПТ за период от 15 години, не е установена промяна в КМП на лумбални прешлени в края на наблюдението [184]. Установено е обаче намаляване на КМП на проксимален фемур и още повече на дистален радиус. Тези резултати позволяват да се допусне, че КМП на лумбални прешлени не е полезен предиктор за определяне на фрактурен риск при ПХПТ. Предложено е измерване на КМП на дистален радиус при всички пациенти с ПХПТ [24]. Освен това измерването на КМП на дистален радиус увеличава степента на откриване на остеопороза при пациенти с ПХПТ с 11% [38]. Тъй като ПХПТ засяга по-често жени след менопауза [201], в много от случаите може да се наблюдава смесена денситометрична картина с едновременно или предимно намалена КМП на лумбални прешлени. Освен това данни, получени при използването на нови техники за изобразяване и анализ като количествената компютърна

томография с висока разделителна способност (HRpQCT) и скорът на трабекуларна кост (TBS), предполагат, че високият PTH оказва неблагоприятно въздействие и върху трабекуларната микроархитектура [132,213]. Проучванията, оценяващи TBS при пациенти с ПХПТ, показват значимо по-ниски стойности на скората спрямо контролите [62,182]. Отчетено е и влошаване на TBS въпреки запазената КМП на лумбални прешлени, измерена с DXA [151,182,201]. С други думи, описаното до тук показва, че при ПХПТ има нарушения както в количеството на кортикалната кост, така и вероятно в качеството на трабекуларната кост. Следователно, при ПХПТ е препоръчително измерване на КМП на всички скелетни места (лумбални прешлени, проксимален фемур и дистален радиус)[25].

#### **4.5. ПХПТ и фрактурен риск**

Редица проучвания докладват повишен риск както за вертебрални, така и за невертебрални фрактури при пациенти с ПХПТ [55,59,100]. Честотата на вертебралните фрактури при ПХПТ варира между 1.7% и 44%, вероятно поради използваните различни методи за оценка и изследваната популация [45,48,55,59,61,126,130,246]. Скоросен систематичен преглед и мета-анализ потвърждава повишения фрактурен риск при ПХПТ, като докладва по-голяма честота на фрактури на дистален радиус и гръбначен стълб, но не и на проксимален фемур [60]. Липсва ясна връзка между фрактурния риск и тежестта на ПХПТ [60,126]. Проучванията, включващи пациенти с различна тежест на ПХПТ, показват, че фрактурният риск остава висок независимо от тежестта на заболяването [108,117,238]. Като рискови фактори се посочват напредналата възраст, предишна фрактура, намалена бъбречна функция и остеопороза на бедро [126].

#### **4.6. ПХПТ и маркери за костно ремоделиране**

Друг метод за оценка на костната загуба са маркерите за костно ремоделиране. Те отразяват секреторните и разпадните продукти на костните клетки и костния колаген и се използват като индиректни показатели за оценка на костния обмен и получаване на информация за костния метаболитен статус. Маркерите за костно формиране обикновено са продукти на остеобластната активност. Основно се изследват обща алкална фосфатаза (ALP) и костната ѝ фракция (BALP), N-терминалният пропептид на проколаген тип 1 (P1NP) и остеокалцин. Маркерите на костно разграждане - продукти от разпадането на колагена, включват дезоксипиридинолин (DPD), C-терминален телопептид на колаген тип 1 (CTX), хидроксипролин и хидроксизин-гликозиди.

При ПХПТ, като заболяване с повишен костен метаболизъм, тези маркери могат да бъдат полезен показател за степента, в която патологичният процес засяга костта. Наблюдават се по-високи маркери както за костно формиране, така и за костна резорбция, като е установена права зависимост между нивото им и тежестта на ПХПТ [47,85,234].

#### **5. Диагноза на ПХПТ**

ПХПТ е най-честата причина за хиперкалциемия. Диагнозата е биохимична и се основава на съчетанието на хиперкалциемия с ниво на коригиран серумен калций (Ca) над 2.62 mmol/l или йонизиран калций (iCa) над 1.3 mmol/l и висок или високо нормален серумен РТН при най-малко две изследвания през интервал от поне 2 седмици [25]. Препоръчително е да се използват второ и трето поколение методи за измерване на РТН [24]. При използване на първо поколение лабораторни китове се измерват различни по дължина С-фрагменти от РТН-молекулата и се отчитат фалшиво повишени нива, особено при намалена гломерулна филтрация [209]. Второ поколение китове, т.нар. интактен РТН, който е и масово прилагания у нас метод, разпознава (1-84)РТН

молекулата, но може да отчита и фрагмента (7-84)PTH. Трето поколение китове измерват само цялата аминокиселинна последователност (1-84)PTH, но те са значително по-скъпи и по-малко достъпни.

За оценка на пациентите с ПХПТ е необходимо изследване на нивото на  $PO_4$ , които са ниски или долногранични, бъбречна функция с гломерулна филтрация, ниво на 25(OH)D, 24-часова уринна екскреция на калций, маркери за костно формиране (костна фракция на алкална фосфатаза, остеокалцин, N-пропептид на проколаген тип 1 - P1NP) и костно разграждане (СТХ, N-телопептид на колаген тип 1 – NTX, в урина) [24]. Има данни, че заболяването е по-активно при недостиг (25(OH)D 20-30 ng/mL) или дефицит (25(OH)D < 20 ng/mL) на витамин D [78]. При пациентите с асимптоматичен ПХПТ е необходима оценка за налични усложнения: измерване на КМП чрез DXA на лумбални прешлени, проксимален фемур и дистална трета на радиус; рентгенография, СТ, MRI или VFA за визуализиране на вертебрални фрактури; коремна ехография, рентгенография или СТ за определяне на наличието на нефролитиоза или нефрокалциноза [24].

В диференциално-диагностичен план се определя съотношението калциев към креатининов клирънс (Ca/Cr Cl) за изключване на фамилна хипокалциурична хиперкалциемия (ФНН) - рядко, доброкачествено автозомно-доминантно заболяване, дължащо се обичайно на мутация в гена за CaSR [57,153]. Заболяването протича с много ниска уринна екскреция на Ca при лека хиперкалциемия с нормални или леко повишени нива на PTH. Характерни са фамилната анамнеза за хиперкалциемия и младата възраст на изява. При над 80% от случаите на ФНН съотношението Ca/Cr Cl е под 0.01. Но до 20% от пациентите с ПХПТ могат да имат съотношение Ca/Cr Cl < 0.01 и до 10% от пациентите с ФНН могат да имат съотношение Ca/Cr Cl > 0.02, по-често

срещано при ПХПТ [11,147]. При съмнение за ГНН е уместно и провеждане на генетично изследване. Диференциалната диагноза с ГНН е важна, защото паратиреоидектомията не лекува състоянието.

ПХПТ трябва да се разграничи и от вторичния хиперпаратиреоидизъм (ВХПТ). Той се дължи на повишаване на РТН в отговор на хипокалциемичен стимул. Причини за ВХПТ могат да бъдат дефицит на витамин D, хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), малабсорбционен синдром, хиперкалциурия (идиопатична или при диуретично лечение), псевдохиперпаратиреоидизъм, нарушения във фосфатния метаболизъм, употреба на медикаменти, оказващи влияние върху калциево-фосфорния метаболизъм (литиеви соли, антиконвулсанти, антирезорбтивни медикаменти, блокери на протонната помпа). При продължителен и тежък ВХПТ, например при терминален стадий на ХБЗ, се развива състояние на хиперкалциемия поради автономното свръхфункциониране на хиперпластичните ПЩЖ, т.нар. третичен хиперпаратиреоидизъм. Третичният хиперпаратиреоидизъм лесно се идентифицира, като се има предвид клиничната история на пациентите.

След потвърждаване на диагнозата ПХПТ е необходимо локализиране на патологично променените ПЩЖ. Образните методи нямат роля в диагностицирането на ПХПТ, а помагат при планиране на евентуално оперативно лечение. Понастоящем най-разпространеният метод за предоперативна локализация на патологично променени ПЩЖ е комбинацията от  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI сцинтиграфия и ехографското изследване на шия, даващи чувствителност от 81–95% [168,218], което се дължи основно на сцинтиграфското изследване.

Ехографията на шия е първа линия на избор за локализиране на ПЩЖ, защото е евтин, неинвазивен, широко достъпен метод и не излага пациентите на

йонизиращо лечение. Обикновено ПТА се визуализират като хипоехогенни и хомогенни овални формации, добре отграничени и богато кръвоснабдени. Аденомите на долните ПЩЖ са по-чести, отколкото тези на горните; размерите варират от 1 cm до 3 cm, а теглото от 0.3 g до 4–5 g [32,170]. Един мета-анализ отбелязва чувствителност на ехографското изследване от 80% (99% CI, 77-83%) за пациенти с ПХПТ [146]. Освен това с ехографията на шия се осигурява допълнителна оценка на щитовидната жлеза (ЩЖ). На база на резултатите от проучването си, Kogwar и сътр. предлагат ехографското изследване като пръв и единствен метод за локализация на патологично променени ПЩЖ, а използването на  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI сцинтиграфия и други образни методи като резервно средство в случаите, при които не са установени лезии с ехография или при предполагаеми ектопични аденоми [112].

Ехографското изследване има своите ограничения: то не може да открие ектопично разположени ПЩЖ под VI ниво и е с по-малка чувствителност при откриването на малки или множествени жлези. Систематичен преглед, включващ пациенти с рецидивиращ и персистиращ ПХПТ, установява спадане на чувствителността на ехографското изследване до 35% (95% CI, 30 – 40%) за пациенти с множествена хиперплазия и до 16.2% (95% CI, 4 – 28%) при наличие на два ПТА, спрямо 78.5% (95% CI, 77–80%) при пациенти с единичен ПТА [186]. Трябва да се има предвид обаче, че докладваните данни са относително стари и ехографската технология и техника се развиват през последните години.

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI е най-широко използваният радиофармацевтик (РФ) за паратиреоидна сцинтиграфия. Той представлява липофилен катионен комплекс, който се натрупва в хиперфункциониращи ПЩЖ поради увеличения им брой митохондрии [87]. Нормалните ПЩЖ не натрупват

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. Освен това  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI се характеризира с по-бързо отмиване от ЩЖ, отколкото от хиперфункциониращата ПЩЖ, което го прави удобен за двуфазен метод на изследване. За разлика от него,  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin, също липофилен катионен комплекс, натрупващ се в митохондриите, няма различно отмиване между ЩЖ и ПЩЖ и е подходящ само за т.нар. субтракционна сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate. По тази причина използването му в обратната диагностика на ПЩЖ е ограничено.

Предимство на  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI сцинтиграфията пред ехографското изследване е възможността за идентифициране на ектопични ПЩЖ [34]. Освен това радионуклидното изследване е особено полезно при пациенти с рецидивиращо заболяване и при тези с наследствени форми, като MEN-1, MEN-2 и MEN-4, въпреки че чувствителността за хиперплазия е по-ниска в сравнение с тази при спорадичен аденом [248]. Чувствителността на  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI е значимо по-ниска и в случаите на множествено жлезно засягане в сравнение със заболяване на една жлеза [141,154]. Недостатък на сцинтиграфското изследване е потенциала за фалшиво положителни резултати. Например при съпътстваща нодозна струма чувствителността на метода намалява между 15 и 39% [64,218]. Това се наблюдава както при доброкачествени, така и при злокачествени тиреоидни възли [235]. Автоимунният тиреоидит е друга честа причина на фалшиво положителни резултати. Ефективността на изображенията с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI е силно свързана и с размера и теглото на ПТА [64]. Влияние върху резултата оказват и предоперативните нива на калциемията, PTH и витамин D. Установени са по-високи нива на Ca и PTH при пациентите с позитивни SPECT/CT с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI [179] и обратна връзка между нивата на 25(OH)D и натрупването на радиофармацевтика в ПЩЖ [99].

Други по-нови методи за локализация на ПТА са четириизмерна контрастно-усилена компютърна томография (4DCeCT) на шийна област и медиастинум, магнитнорезонансната томография (MRI) и позитронно-емисионна томография с  $^{18}\text{F}$ -флуорохолин и компютърна томография ( $^{18}\text{F}$ -FCH PET/CT). 4DCeCT има по-висока чувствителност и специфичност от ехографското изследване и сцинтиграфията с  $^{99\text{mTc}}$ -MIBI [54,88,104]. Скорешни проучвания показват и предимствата на метода в случаи с множествено засягане и персистиращо след операция заболяване [71,149,193,253]. Недостатъци на 4DCeCT са по-високата радиационна доза и необходимостта от приложение на контрастно вещество. Мета-анализ на Whitman J. и сътр. докладва значимо по-висока чувствителност на  $^{18}\text{F}$ -FCH PET/CT спрямо SPECT-CT с  $^{99\text{mTc}}$ -MIBI, съответно 0.96 (0.94-0.98) срещу 0.54 (0.29-0.79),  $p < 0.001$  [245]. Сравнението с 4DCeCT също показва по-висока чувствителност в полза на  $^{18}\text{F}$ -FCH PET/CT – 0.89 (0.75-0.98) срещу 0.77 (0.67-0.86) [171].

При визуализиране на формация, суспектна за патологично променена ПЩЖ, е възможно извършване на тънкоиглена пункционна биопсия (ТПБ) под ехографски контрол с цитологично изследване и/или биохимично измерване на РТН в смив от пунктат [35]. При млади пациенти с ПХПТ (<30 г.), при мултигландуларни форми, фамилна анамнеза за ПХПТ или случаи с паратиреоиден карцином е необходимо да се направят и генетични изследвания за изключване на наследствени и фамилни форми на заболяването.

## **6. Лечение на ПХПТ**

Хирургичното лечение е най-ефективният метод за радикално лечение на ПХПТ с над 95% вероятност за пълно нормализиране на показателите на калциево-фосфорната обмяна и подобряване на костната минерална плътност

(КМП) [230,232]. Показано е при всички случаи на симптоматичен ПХПТ и паратиреоиден карцином. При асимптоматичен ПХПТ хирургично лечение се препоръчва при установяване на един от следните критерии [25]:

- Серумен Са с 0.25 mmol/l над горна референтна граница;
- КМП при измерване на DXA на лумбални прешлени, проксимален фемур или дистална 1/3 на радиус с T score  $\leq$ -2.5;
- Вертебрална фрактура, визуализирана чрез рентгенография, СТ, MRI или VFA;
- Креатининов клирънс <60 ml/min;
- Калциурия >6.25 mmol/24h за жени и >7.5 mmol/24h за мъже;
- Нефролитиаза или нефрокалциноза;
- Възраст <50 години.

Паратиреоидектомията не е противопоказана при пациенти, които не отговарят на тези критерии, при условие, че липсват контраиндикации за операция. Случаите, при които не е предприето оперативно лечение, подлежат на проследяване, включващо изследване на Са, 25(OH)D и оценка на бъбречната функция веднъж годишно, измерване на КМП на три точки на една или две години според клиничните показания. Хирургично лечение по време на проследяването е показано при следните условия [25]:

- Увеличение на серумния Са с 0.25 mmol/l над горната референтна граница;
- T score  $\leq$ -2.5 на лумбални прешлени, проксимален фемур или дистална 1/3 на радиус или значимо намаляване на КМП;
- Наличие на вертебрална фрактура;
- Креатининов клирънс <60 ml/min;
- Клинично изявена нефролитиаза или образни данни за такава.

Паратиреоидектомията е безопасна, добре поносима и успешна операция в ръцете на опитни хирурзи, с докладвана висока степен на излекуване от 98.5% [232]. Като пълно излекуване се приема нормализирането на нивата на серумния Са и РТН до 6 месеца след операцията. След отстраняване на променената ПЩЖ нивото на РТН в организма рязко спада с последващо нормализиране на серумния калций. Това води до бързо намаляване на костната резорбция [85] и повишаване на КМП (до 10-12%) на места, богати на трабекуларна кост (гръбначен стълб и проксимален фемур). Тази зависимост е резултат от процесите на реминерализация, настъпващи в трабекуларната кост след паратиреоидектомията. Въпреки че РТН оказва катаболния си ефект предимно в кортикалната кост, постоперативно не се отчита значимо повишаване на КМП в тези места [85,184,205]. Нормализирането на костния обмен след паратиреоидектомия предлага по-голяма възможност за минерализация на трабекуларните места, което води до по-голямо повишаване на КМП на лумбални прешлени, докато в кортикалните зони тези промени се забавят [47,184].

Постоперативният период е свързан и с бърза редуция на маркерите на костна резорбция, последвана от по-плавно намаляване на тези на костно формиране, като това е най-значимо през първата година. Степента на постоперативно повишаване на КМП е по-голяма при пациенти с по-тежка форма на заболяване и зависи пропорционално от предоперативните серумни нива на Са и РТН [203]. В допълнение е установена позитивна връзка между КМП и нивата на маркерите за костно ремоделиране след паратиреоидектомията [9,214,220,226]. Въпреки че паратиреоидектомията води до подобряване на КМП, данните по отношение на влиянието и върху риска от фрактури са ограничени. Резултатите от публикувано наскоро голямо

проучване сред по-възрастни пациенти с ПХПТ показват, че оперативното лечение е свързано със значимо намаляване на фрактурния риск в сравнение с неоперативно лекуваните пациенти [184]. Допълнително се посочва, че този ефект настъпва най-рано на първата постоперативна година. Няма убедителни доказателства за подобряване на неврокогнитивната функция, качеството на живот и/или сърдечносъдовите усложнения след операция. Не е установен и значим ефект върху калциурията и нефролитиазата [25].

Хирургичните усложнения след паратиреоидектомия са изключително редки. Големи студии докладват честота на увреда на п. recurrence под 1%, персистиращ ПХПТ от 2 до 5% и шийни хематоми 0.3% [231]. Постоперативната хипокалциемия настъпва при 5 до 47% от пациентите и обикновено е преходна [144,212]. Настъпваща бърза, тежка постоперативна хипокалциемия ( $Ca < 2.1 \text{ mmol/l}$ ) с продължителност над 4 дни се означава като синдром на гладните кости и се дължи на резкия спад в нивото на PTH след паратиреоидектомията. Обикновено се съпровожда от хипофосфатемия и хипомагнезиемия. По-често се наблюдава при тежък ПХПТ с предоперативно висока хиперкалциемия и висок костен търновър. Честотата на синдрома варира между 25 и 90 % сред пациентите с ПХПТ и костно увреждане и до 6 % при тези без [247]. Предоперативната корекция на дефицита/недостатъчността на витамин D би могла да предотврати постоперативния синдром на гладните кости [1,216]. Постоперативният хипопаратиреоидизъм също е рядко срещан. Описва се при под 10% от случаите, като по-често се наблюдава при резекция на повече от една ПЩЖ [7,144]. Въпреки всичко, казано дотук, хирургичното лечение не е подходящо във всички случаи. Напредналата възраст и придружаващите заболявания повишават оперативния риск [225,254]. В допълнение, увеличаването на броя

на асимптоматичните форми на ПХПТ води до по-чест отказ от операция от страна на пациентите поради малкото или липсващи субективни оплаквания.

През последните години все повече мини- и неинвазивни методи се прилагат в лечението на ПХПТ като алтернатива на паратиреоидектомията. Целта на тези методи е разрушаване на хиперфункциониращата паратиреоидна тъкан и нормализиране на биохимичните показатели. Такива манипулации са перкутанно склерозиране с абсолютен алкохол под ехографски контрол (ПСЕК), перкутанна радиочестотна, лазерна или микровълнова термоаблация, перкутанна термоаблация с високоенергиен фокусиран ултразвук (HIFU). Публикуваните до момента проучвания съобщават за значима редукция на калциемията, нивото на PTH и обема на ПТА след ПСЕК, като тези резултати се наблюдават още в ранните етапи след процедурата и се запазват за периода на проследяването [41,217,251]. Сходни резултатите установяваме и в наше проучване [250]. Ковачева Р. и сътр. докладват значимо подобрене в биохимичните параметри и намаление в размера на ПТА след лечение с HIFU [113,114].

При противопоказания за хирургично лечение, отказ на пациента, неуспешна паратиреоидектомия, персистиращо или рецидивиращо заболяване при паратиреоиден карцином се прилага медикаментозно лечение. Целта е потискане на повишената секреция на PTH и нормализиране на нивата на калций и неорганични фосфати и подобряване на КМП. Прилагат се основно две групи медикаменти – антирезорбтивни, които намаляват костния обмен, и калцимитетици, които повлияват секрецията на PTH.

Антирезорбтивните препарати потискат остеокластната активност и намаляват костната резорбция, което води до понижаване на серумното и уринното ниво на калций. Съществува обаче тенденция за отслабване на този

ефект в хода на лечението, най-вероятно в резултат на постепенното запълване на ремоделираното пространство [236]. Най-много изследвания при пациенти с ПХПТ са правени с бифосфонати и предимно алендронат. В хода на лечението е установено бързо понижаване на маркерите за костна резорбция, с последващо понижаване и на тези за костно формиране [46,105,183] т.е. алендронат потиска костната резорбция и на по-късен етап и костното формиране. Това води до увеличаване на КМП, което обаче е ограничено във времето. В няколко проучвания е отчетена тенденция към повишаване на нивото на РТН в хода на лечението с алендронат [105,166,183]. По време на лечението би следвало да се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, РТН, креатинин, калциурия, КМП на 12 месеца. Лечението продължава около 5 години, като след този период се прави преоценка на съотношението полза/риск и се обсъжда по-нататъшното поведение.

Други антиостеопорозни медикаменти, като естрогени, орални контрацептивни препарати и селективните модулатори на естрогеновите рецептори (SERMs), оказват сходни ефекти при пациенти с ПХПТ. Лечението с тях води до намаляване на серумните нива на калций, намаляване на маркерите за костно ремоделиране и повишаване на КМП, без промяна в плазмените нива на РТН [81,160,185,256].

Ретроспективно проучване на пациенти с ПХПТ, лекувани с денозумаб (моноклонално антитяло, инхибиращо RANKL) за 1 година показва подобрене в КМП, макар и по-слабо от това след операция [145]. Установено е обаче значимо подобряване на TBS на лумбални прешлени при медикаментозното лечение. При приложение на денозумаб не се наблюдава промяна в серумния калций, но серумният РТН се повишава с 28% ( $p < 0.05$ ). Не се очаква тези високи нива на РТН да окажат неблагоприятен ефект върху

скелета, поради инхибирането на RANKL. В друго ретроспективно проучване върху 50 възрастни жени с остеопороза, приложението на денозумаб за 2 години се свързва с по-голямо увеличение на КМП при пациентките с ПХПТ в сравнение с тези без ПХПТ [63].

Калцимитиците са другата група лекарства, използвани в медикаментозното лечение на ПХПТ. Те взаимодействат с CaSR в ПЩЖ и бъбреците и имитират ефектите на екстрацелуларния калций върху секрецията на PTH. Има данни, че cinacalcet намалява плазмената концентрация на калций и PTH и отделянето на калций с урината. По отношение на костта обаче е установено увеличаване на маркерите на костно ремоделиране и липса на ефект върху КМП [200]. Като вероятна причина за това се допуска, че калцимитикът взаимодейства също и с CaSR, експресирани по повърхността на остеокластите, с последващо стимулиране на остеокластогенезата и костната резорбция [169]. Резултатите от едно рандомизирано двойно-сляпо клинично изпитване на едновременното приложение на cinacalcet и денозумаб показват нормализира на серумния Ca при 64% от пациентите заедно с повишаване на КМП на лумбални прешлени и бедрена шийка [119].

Дефицитът на витамин D е често срещан при ПХПТ и води до задълбочаване на риска от костно увреждане и сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност [31,148]. Редица проучвания доказват, че заместителното лечение с витамин D води до намаляване на PTH и подобряване на костната маса, без да повишава нивото на калция в кръвта и урината [181,210,240]. Мета-анализ, включващ пациенти с ПХПТ и дефицит на витамин D, показва спадане на PTH с 33% ( $p=0.003$ ) без влошаване на калциемията, при заместително лечение в диапазон от 800 IU дневно до 50 000 IU два пъти седмично [195]. Въпреки

противоречивите данни за прагови нива на 25(ОН)D при ПХПТ, съвременните препоръки са за достигане на концентрация 30 ng/ml (75 nmol/l) 25(ОН)D [26]. Не е необходимо и ограничаване на приема на калций при пациенти с ПХПТ. Диетичното ограничение на калция би довело до допълнително стимулиране на секрецията на PTH, без значима промяна в нивото на калциемията [22,135]. Препоръчва се общ дневен прием на калций от около 1000-1200 mg, подобен на общото население [26].

## **7. ПХПТ и автоимунен тиреоидит**

ПХПТ често се асоциира с различни нарушения на ендокринните жлези, особено на щитовидната жлеза. В едно неотдавна публикувано проучване, Ryan S. и сътр. намират злокачествени тумори на щитовидната жлеза при 14% от пациентите с ПХПТ, полинодозна струма – при 50%, тиреоидит на Хашимото (ТХ) – при 17% [187]. Сходни резултати съобщава и колектив от Турция [116]. От друга страна, сред 2267 лица с автоимунен тиреоидит Ignjatovich V. и сътр. описват значимо по-висока честота на ПХПТ, отколкото в общото население (1.89% срещу 0.3%) [94]. Явно е, че съчетанието на ТХ и ПХПТ е по-често от очакваното според отделните честоти на двете заболявания, но до момента не е изяснено дали наличието едновременно на двете заболявания се дължи на честотата им сред популацията или има връзка, която да обуслови по-висока честота на съчетанието.

Автоимунният тиреоидит на Хашимото (ТХ) е орган-специфично автоимунно заболяване на щитовидната жлеза, характеризиращо се с лимфоцитна инфилтрация в тиреоидната тъкан, абнормна секреция на цитокини и деструкция на тиреоидните фоликули, водещо основно до хипотиреоидизъм. Наблюдава се при 1-20% от възрастното население в зависимост от изследваната популация и е най-честото автоимунно заболяване [198]. ТХ засяга главно жени и зачестява с напредване на възрастта. Заболяването се

характеризира с наличието на циркулиращи антитела срещу тиреоидни антигени – основно антитела срещу тиреоидната пероксидаза (antiTPO-Ab) и тиреоглобулина (ТАТ). Повечето форми на тиреоидита на Хашимото в крайна сметка се развиват в хипотиреоидизъм, въпреки че при установяване на заболяването пациентите могат да бъдат еутиреоидни или хипертиреоидни. Диагностично ТХ се доказва при установяване на циркулиращите антитела и/или намалена ехогенност при ехографско изследване.

Патогенезата на ТХ не е напълно изяснена, като се предполага съвместно действие на генетични и екзогенни фактори. В патологичния процес вземат участие както клетъчно-медирианият, така и хуморалният имунен отговор, с доминираща роля на Т-хелперните клетки (Th). CD4<sup>+</sup> Th-клетките се класифицират най-общо като Th1 и Th2, въз основа на набора от синтезирани цитокини [4,10,20,150,188]. При експериментални изследвания с животни с автоимунни заболявания е установено, че Th1 са отговорни за тъканна деструкция и прогресия на заболяването, докато Th2 се асоциират с потискане на имунния отговор и ремисия [124]. ТХ се асоциира с висока експресия на Th1-цитокени и/или ниска екскреция на Th2-цитокени или високо съотношение Th1/Th2 [96,152]. Нова подгрупа CD4<sup>+</sup> Th-клетки, с потенциална роля в патогенезата на ТХ, са Th17, продуциращи IL-17. Относително ново е откритието за тяхното участие не само в защитата срещу патогени, но и в развитието на патологични процеси. Проведени са редица проучвания в търсене на връзка на тези цитокини с нарушения автоимуен отговор и възпалителните процеси. Има сведения, че IL-17, като проинфламаторни фактори, се експресират при редица възпалителни и автоимунни заболявания – мултипла склероза, ревматоиден артрит, захарен диабет тип 1, лупус еритематодес, псориазис [93,109,123,196]. Това позволява да се мисли за възможното им участие в патогенезата на ТХ. Проучвания в тази насока

установяват по-високи нива на IL-17 при пациенти с ТХ в сравнение със здрави контроли [127,173].

Данни от изследвания върху животински модели показват, че експериментално-индуциран продължителен хипотиреоидизъм при животни води до висок процент паратиреоидна хиперплазия и повишено серумно ниво на PTH [242,243]. Авторите заключават, че е възможно хроничният хипотиреоидизъм при ТХ при хора също да стимулира пролиферация на паратиреоидните клетки. Като контрапункт трябва да се изтъкне фактът, че повечето случаи на ПХПТ се дължат на солитарни паратиреоидни аденоми. Системната стимулация от хроничен хипотиреоидизъм би довела по-скоро до полигландуларна хиперплазия.

Други автори допускат, че парашитовидните жлези могат да бъдат обект на автоимунен процес, аналогичен на този в щитовидната жлеза. Haglund F. и сътр. намират лимфоидни инфилтрати при част от оперираните паратиреоидни аденоми [82]. Те съобщават също и за повишена честота на съчетание с ТХ при тези пациенти, както и за по-чести оксифилни аденоми при лицата с ТХ. Авторите на статията допускат възможна роля на лимфоцитите в пролиферацията на паратиреоидните клетки, макар до момента да няма доказателства за това. Подобна находка с лимфоидна инфилтрация на ПЩЖ и хиперпаратиреоидизъм съобщават също Vaizey C. и сътр. [233]. Те описват случай с хиперплазия на две ПЩЖ и интерпретират находката като „лимфоцитарен паратиреоидит“ и допускат роля на стимулиращи антитела като при Базедова болест.

Както е видно, данните за връзката между ПХПТ и ТХ са оскъдни и все още не могат да я обяснят. Th17 лимфоцитите имат патогенетична роля и при двете заболявания – ПХПТ и ТХ, поне отчасти опосредствана от IL-17. Понататъшни изследвания в тази насока биха могли да допринесат за по-доброто

познаване на проблема и изясняване на възможни причинно-следствени връзки между двете заболявания, както и на клиничното значение на съчетанието им.

### **3. Цел и задачи**

Целта на настоящия дисертационен труд е да се оценят особеностите на костния метаболизъм при пациенти с различни форми на ПХПТ, да се потърсят костни маркери, специфични за заболяването, и да се проучи връзката на тиреоидния аутоимунитет с костното увреждане при ПХПТ.

За изпълнение на зададената цел си поставихме следните задачи:

1. Да се оценят биохимичните характеристики и клиничното протичане на ПХПТ при пациенти, диагностицирани в Трета клиника по ендокринология на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ за 5-годишен период (2018–2022 г.)
2. Да се съпоставят особеностите в биохимичните показатели и клиничното протичане при различни форми на ПХПТ.
3. Да се оценят особеностите на костния метаболизъм и да се идентифицират специфични костни маркери с патогенетично значение при ПХПТ.
4. Да се сравни костният метаболизъм и костните маркери на пациентите с ПХПТ със здрави лица.
5. Да се съпоставят показателите на калциево-фосфорната обмяна и специфичните костни маркери при пациенти с ПХПТ с и без тиреоидит на Хашимото (ТХ).
6. Да се сравнят специфичните костни маркери при здрави лица и при лица с ТХ без ПХПТ.

## 4. Материали и методи

### 1. Подбор на пациенти

За периода от януари 2018 г. до януари 2023 г. в Трета Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ са диагностицирани 352 пациенти с ПХПТ. Диагнозата ПХПТ е поставена на базата на комбинацията от повишен серумен РТН и висок или високо нормален серумен калций, с или без понижени нива на неорганични фосфати (PO<sub>4</sub>). Изчислен е албумин-коригиран калций (Ca) по формулата: коригиран Ca (mmol/l) = общ Ca + [0.02x(среден албумин – измерен албумин)], където средния албумин е 40 g/l. Тежестта на калциемията е определена въз основа на клиничната картина и серумените нива на Ca: лека (Ca 2.63 - 3.0 mmol/l), умерена (Ca 3.1-3.5 mmol/l) и тежка (Ca >3.5 mmol/l). ПХПТ е класифициран като симптоматичен при наличие на типична биохимична констелация и един от класическите симптоми: костни болки, фрактури, костни кисти и кафяви костни тумори, нефролитиаза/нефрокалциноза и мускулна слабост, или неспецифични симптоми като сърдечносъдови и невропсихични нарушения [70]. Останалите случаи са класифицирани като асимптоматичен ПХПТ (аПХПТ).

*Исключващи критерии:* вторични причини за хиперпаратиреоидизъм като хронично бъбречно заболяване 4 или 5 ст. (eGFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), анамнестични или клинични данни за малабсорбционен синдром, хиперкалциурия (идиопатична или при диуретично лечение), нарушения във фосфатния метаболизъм, употреба на медикаменти, оказващи влияние върху калциево-фосфорния метаболизъм (литиеви соли, антиконвулсанти, антирезорбтивни медикаменти, блокери на протонната помпа). Приемът на холекалциферол не беше изключващ критерий.

Всички участници подписаха информирано съгласие. Всички диагностични процедури, извършени в това проучване, са в съответствие с Декларацията от Хелзинки на Световната Медицинска Асоциация за етичните правила за медицински изследвания върху хора. Проучването е одобрено от Комисията по етика към УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ (вх. №11А/10.03.2020 г.).

В изпълнение на задача (2) пациентите се разделиха на две групи според нивото на калциемията – с хиперкалциемичен ПХПТ (хПХПТ,  $\text{Ca} > 2.62 \text{ mmol/L}$ ) и с нормокалциемичен ПХПТ (нПХПТ,  $\text{Ca} 2.12\text{-}2.62 \text{ mmol/l}$ ). Диагнозата за нПХПТ е поставена на базата на препоръките за диагностика и лечение на асимптоматичен ПХПТ от 2013 г. [24]: комбинация от висок РТН (над  $6.8 \text{ pmol/L}$ ) и албумин-коригиран Са в референтни граници ( $2.12\text{-}2.62 \text{ mmol/L}$ ) със стойности, измерени едновременно и потвърдени при най-малко 2 изследвания в рамките на не по-малко от 3 месеца, нормална екскреция на калций в урината ( $2\text{-}8 \text{ mmol/24 h}$ ), серумен  $25(\text{OH})\text{D} > 20 \text{ ng/mL}$ ,  $\text{eGFR} > 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , без анамнестични и клинични данни за малабсорбция и употреба на лекарства, като диуретици, литиеви соли, антиконвулсанти, антирезорбтивни медикаменти (бифосфонати, денозумаб), блокери на протонната помпа.

В изпълнение на задачи от (3) до (6) се избраха 100 пациенти с ПХПТ - първите 50 последователни пациенти с ПХПТ и ТХ и първите 50 последователни пациенти с ПХПТ без ТХ. Диагнозата ТХ е поставена на базата на един от следните критерии: повишени серумни нива на антитиреоидни антитела ( $\text{anti-TPOAb}$  и  $\text{anti-TgAb}$ ) и/или ултразвукови промени във формата, структурата и васкуларизация на ЩЖ, специфични за автоимунно тиреоидно заболяване. Определиха се и две контролни групи лица, сходни по възраст и пол с горните проучвани групи: 37 лица само с ТХ и 37 лица, без ПХПТ и без АТ. *Исключващи критерии:* анамнеза за други автоимунни заболявания, активни

злокачествени заболявания или химиотерапия, прилагана през последните 5 години, други заболявания или прием на лекарства, оказващи влияние върху калциево-фосфорния и костния метаболизъм. Броят на участниците беше планиран въз основа на очаквания брой преминаващи пациенти с ПХПТ с/без ТХ в Трета клиника на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ и финансирането на планираните лабораторни изследвания и процедури.

В изпълнение на задача (4) се използва подобраната контролна група от 74 лица, сходна по възраст и пол на пациентите с ПХПТ, без съпътстващи заболявания и прием на медикаменти, повлияващи калциево-фосфорната и костната обмяна.

## **2. Методи:**

- **Анамнеза и клиничен преглед**

При всички пациенти е снета подробна анамнеза с акцент върху наличието на признаци и симптоми на ПХПТ, съпътстващи нефролитиаза, остеопороза, гастроинтестинални нарушения (гастрит, пептични язви, холелитиаза) и анамнеза за фрактури, фамилна обремененост за нефролитиаза и/или остеопороза, анамнеза за тиреоидна патология.

Направен е клиничен преглед при спазване на класическите пропедевтични правила. Измерени са ръст (см) и телесно тегло (кг).

- **Лабораторни изследвания**

На всички участници в проучването е взета сутрешна венозна кръв на гладно. Кръвните проби са центрофугирани на 5,000 rpm за 10 min. Отделеният серум е разпределен в 3–5 микропруветки по 100 µl всяка и съхранен на –80°C до момента на лабораторния анализ.

Изследвани са показатели на калциево-фосфорната обмяна и костния метаболизъм, посочени на **таблица 1**:

**Таблица 1.** Изследвани показатели на калциево-фосфорната обмяна и костен метаболизъм на пациентите в проучването и методи, използвани при изследване им.

<i>Показател</i>	<i>Метод</i>	<i>Референтни граници</i>
tCa	Ензимен колориметричен, mmol/l	2.12–2.62
PO <sub>4</sub>	Ензимен колориметричен, mmol/l	0.87–1.45
Mg	Ензимен колориметричен, mmol/l	0.70-1.05
Alb	Колориметричен, g/l	35–52
Cr	Колориметричен, umol/L	< 115
25(OH)D	RIA, ng/ml	30–100
PTH	IRMA, pmol/l	1.6–6.9
ALP	Колориметричен, IU/l	< 119
β-CTX	ECLIA, ng/ml	жени(преМП) 0.3-0.57 мъже 0.3-0.58
uCa	Ензимен колориметричен, mmol/24h	2-8
uPO <sub>4</sub>	Ензимен колориметричен, mmol/24h	12.9-42

**Легенда:** tCa - общ серумен калций; PO<sub>4</sub> - неорганични фосфати; Mg – магнезий; Alb - албумин; Cr – креатинин; 25(OH)D - 25-хидроксиголекалциферол; PTH - паратхормон; ALP – алкална фосфатаза, β-CTX - β-С-терминални телопептиди на колаген тип 1; uCa - 24-часова уринна екскрецията на калций; uPO<sub>4</sub> - 24-часова уринна екскрецията на фосфати; RIA - радиоимунологичен метод; IRMA - имунорадиометричен метод; ECLIA - електрохемилюминесцентен имуноанализ, преМП – пременопаузални.

Според нивото на серумния 25(OH)D се обособиха четири категории: ниво на достатъчност > 30 ng/ml; недостатъчност - 20 до 30 ng/ml; умерен дефицит – 10 до 20 ng/ml; тежък дефицит < 10 ng/ml.

При всички участници се оцени функцията на ЩЖ. Изследваните показатели и използваните методи са представени на **таблица 2:**

**Таблица 2.** Методи, използвани за анализ на тиреоидния статус на пациентите в проучването.

<i>Показател</i>	<i>Метод</i>	<i>Референтни граници</i>
TSH	IRMA, mIU/l	0.3–4.0
fT4	RIA, pmol/l	9–23
anti-TgAb	ECLIA, IU/ml	<115
anti-TgAb	RIA, IU/ml	<100
anti-TPOAb	ECLIA, IU/ml	<34
anti-TPOAb	RIA, IU/ml	<60

**Легенда:** TSH - тиреостимулиращ хормон; fT4 - свободен тироксин; Anti-TgAb - тиреоглобулинови антитела; anti-TPOAb - антитела срещу тиреоидната пероксидаза; IRMA - имунорадиометричен метод; RIA - радиоимунологичен метод; ECLIA - електрохемилюминисцентна имуноензимна методика.

- **Изследване на специфични костни маркери и IL-17A**

За по-детайлна оценка на костния метаболизъм на участниците в проучването се изследваха специфични костни маркери (RANKL, OPG, OC и  $\beta$ -CTX) и IL-17A, в ролята на стимулатор на костната резорбция и участник в автоимунните процеси. Тези маркери са измерени при 100 пациента с ПХПТ (50 с ПХПТ и ТХ и 50 с ПХПТ без ТХ) и две контролни групи лица – 37 с ТХ и 37 лица без ТХ и без ПХПТ. Изследваните показатели и използваните методи са представени на **таблица 3**:

**Таблица 3.** Специфични костни маркери и IL-17A – методи за анализ.

<i>Показател</i>	<i>Метод</i>
Human sRANKL(Total)	ELISA, pmol/l
Human Osteoprotegerin (OPG)	ELISA, pmol/l
Human Osteocalcin (OC)	ELISA, ng/ml
Human Beta Crosslaps ( $\beta$ -CTX)	ELISA, pg/ml
Human IL-17A	ELISA, pg/ml

**Легенда:** RANKL – лиганд на рецепторния активатор на ядрения фактор карра-В. OPG – остеопротегерин. OC – остеокалцин.  $\beta$ -CTX -  $\beta$ -С-терминален телопептид на колаген тип I. IL-17A – интерлевкин-17A. ELISA – ензимно-свързан имуносорбентен анализ.

Всички лабораторни процедури са изпълнени при стриктно спазване на дадените от производителя инструкции.

- **Индиректно изчислени показатели**

**Коригиран калций (Ca)** е изчислен по формулата: коригиран Ca (mmol/l) = общ Ca + [0.02x(среден албумин – измерен албумин)], където средния албумин е 40 g/l.

**Гломерулната филтрация (eGFR)** е изчислена чрез уравненията на СКД-EPI:  $eGFR = 141 \times \min(Cr/k, 1)^\alpha \times \max(Cr/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{възраст}} \times 1.018$  [при жени], където Cr е серумен креатинин, k е 0.7 за жени и 0.9 за мъже,  $\alpha$  е -0.329 за жени и -0.411 за мъже, min показва по-ниската стойност от Cr/k или 1, max – съответна по-високата стойност от Cr/k или 1.

**Индексът на телесна маса (ИТМ)** е определен по формулата: теглото в кг, разделено на ръста в m<sup>2</sup>.

- **Ехографско изследване на шия**

При всички участници е направено ултразвуково изследване на шия, с използване на апарати Aloka Prosound Alpha 6 и Aloka Prosound Alpha 7, с

линеен трансдюсер с честотен диапазон 7-13.3 МHz. При локализиране на паратиреоиден аденом (ПТА) е определен обемът му (V) по формулата за обем на елипсоид:  $V = \pi/6 \times (a \times b \times c)$ , където a, b и c са трите перпендикулярни диаметъра на ПТА. Чрез ехографското изследване на шия е направена оценка на структурата на тиреоидния паренхим.

- **ТПБ с цитологично изследване и измерване на РТН в смив от пунктат и SPECT-СТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI или  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin**

За верифициране на ехографската находка е извършена тънкоиглена пункционна биопсия (ТПБ) с цитологично изследване, както и изследване на РТН в смив от пунктат. Ехографската находка е съпоставена и с резултатите от конюгирано сцинтиграфско изследване с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI или  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin и еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT-СТ) с цел потвърждаване на локализацията на паратиреоидната формация и за изключване на други недостъпни за ехографска локализация паратиреоидни лезии и множествено засягане.

- **Оценка за усложнения (DXA и абдоминална ехография)**

Измерена е костна минерална плътност (КМП) на лумбални прешлени L1-L4 (ЛП), дистална трета на радиус (ДР), бедрена шийка (БШ) и общо проксимално бедро (ОБ) с двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA), GE Lunar DPX-IQ. Резултатите от измерването на КМП са групирани в 3 категории според стойността на T-score по диагностичните критерии на СЗО от 1994 г. (таблица 4):

**Таблица 4.** Категоризиране на КМП спрямо T-score от DXA (СЗО, 1994 г.).

<i>КМП</i>	<i>T-score</i>
Нормална КМП	$> -1.0 \text{ SD}$
Намалена КМП (остеопения)	$> -2.5$ и $\leq -1.0 \text{ SD}$
Остеопороза	$\leq -2.5 \text{ SD}$

**Легенда:** КМП – костна минерална плътност. DXA - двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия. SD – стандартно отклонение.

Остеопороза е налице при постменопаузални жени и мъже над 50 г.в. с T-score  $\leq -2.5 \text{ SD}$  на поне една от измерените костни зони или при наличие на нискоенергийна фрактура. При жени, които не са в менопауза, и мъже под 50 г.в. за остеопороза се прие наличието на нискоенергийна фрактура и/или Z-score  $\leq -2.0 \text{ SD}$ .

При пациентите с ПХПТ без анамнестични данни за нефролитиаза е направена ехография на коремни органи.

- **Препоръки за хирургично лечение**

Всички случаи на симптоматичен ПХПТ бяха насочени за операция. При асимптоматичните случаи се използваха препоръките за диагностика и лечение на асимптоматичен ПХПТ от 2014 г. [24]:

- Серумен Са с  $0.25 \text{ mmol/l}$  над горна референтна граница;
- КМП на лумбални прешлени, проксимално бедро или дистална трета на радиус с T score  $\leq -2.5$ ;
- Вертебрална фрактура, визуализирана чрез рентгенография, СТ, MRI или VFA;
- eGFR  $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ;
- 24-часова уринна екскреция на калций (uCa)  $> 10 \text{ mmol/24h}$ ;
- Нефролитиаза или нефрокалциноза;
- Възраст под 50 години.

- **Статистически анализ**

Данните са обработени и анализирани с помощта на IBM SPSS Statistics за Windows, версия 19.0 Armonk, NY: IBM Corp. Използваха се следните статистически методи:

*Дескриптивни методи:* Количествените променливи са представени като средна стойност и стандартно отклонение (СО) или медиана и размах според типа на разпределение на данните (нормално или различно от нормалното). За проверка на нормалността на разпределението на данните се използва тестът на Колмогоров-Смирнов. Категорийните променливи са представени като пропорции и 95% доверителен интервал. Честотата на дадено събитие в разглежданата кохорта е представена като брой и процент (пропорция). За ниво на статистическа значимост е прието  $p$  (two-tailed)  $< 0.05$ .

*Методи за статистически изводи:* Според разпределението на извадката (нормално или различно от нормалното) се приложиха параметрични или непараметрични методи за статистически анализ. При сравняване на количествени променливи в 2 независими групи е използван t-тестът на Student или тестът на Mann-Whitney U. При наличие на повече от 2 групи е приложен дисперсионен анализ (one-way ANOVA или теста на Kruskal-Wallis). За проверка на хипотези при качествени променливи е извършен  $\chi^2$  теста и точния критерий на Fisher (Fisher's exact test). Анализът на взаимовръзки между количествени променливи е направен с рангова корелация на Pearson (r) или на Spearman (rho) и общ линеен модел (General Linear Model).

## 5. Резултати

### 1. Обща характеристика на пациентите с ПХПТ

#### 1.1. Демографски и лабораторни характеристики

Демографските и лабораторните характеристики на участниците с ПХПТ са представени на **таблица 5**.

**Таблица 5.** Демографски и лабораторни характеристики на пациентите с ПХПТ.

Показател:	Стойност:
Възраст (г.)	59.1±11.9
Пол n (%)	
Мъже	42 (11.9)
Жени	310 (88.1)
<i>/Постменопаузални</i>	251 (80.9)
ИТМ (18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup> )	26.6 (23.4–30.1)
Alb (35-52 g/l)	46.0 (45.0-47.2)
tCa (2.12-2.62 mmol/L)	2.87 (2.50-3.04)
Ca (2.12-2.62 mmol/L)	2.79 (2.43-2.94)
PO <sub>4</sub> (0.87-1.45 mmol/L)	0.92 (0.81-1.03)
Mg (0.7-1.05 mmol/L)	0.88 (0.80-0.92)
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	12.2 (8.9-17.6)
25(OH)D (>30 ng/ml)	21.8 (13.9-28.4)
ALP (<119 U/L)	92.0 (72.1-111.9)
β-CTx (0.3-0.57 ng/ml)	0.84 (0.54-1.27)
uCa (2.0-8.0 mmol/24 h)	5.3 (3.6-8.3)
uPO <sub>4</sub> (12.9-42 mmol/24 h)	20.1 (14.9-26.1)
eGFR (>60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	91.1 (75.4-101.7)
Обем на ПТА (cm <sup>3</sup> )	0.48 (0.21-1.27)

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа на разпределение на данните.

**Легенда:** ИТМ – индекс на телесна маса, Alb – албумин. tCa - общ серумен калций. Ca – албумин-коригиран калций. PO<sub>4</sub> - неорганични фосфати. Mg – магнезий. PTH – паратхормон. 25(OH)D - 25-хидроксиколекалциферол. ALP – алкална фосфатаза. β-СТХ - β-С-терминален телопептид на колаген тип 1. uCa - 24-часова уринна екскрецията на калций. uPO<sub>4</sub> - 24-часова уринна екскрецията на фосфати. eGFR – гломерулна филтрация. ПТА – паратиреоиден аденом.

Хиперкалциемия (Ca>2.62 mmol/L) се регистрира при 292 (83%) от пациентите с ПХПТ. Тежка хиперкалциемия (Ca>3.5 mmol/l) се установи при 5 (1.7%) от хиперкалциемичните случаи; умерена (Ca 3.0-3.5 mmol/l) – при 59 (20.2%) и лека (Ca<3.0 mmol/l) – при 228 (78.1%). Нормокалциемични са 60 пациенти (17%). Серумният PO<sub>4</sub> е под долна референтна граница при 145 пациенти (41.2%). Хиперкалциурия се откри при 82 пациенти (23.3%), като при 43 (52.4%) от тях uCa е над 10 mmol/24h. Хиперфосфатурия имат 16 (4.5%) от случаите. Тежък дефицит на витамин D се установи при 45 (12.8%) от пациентите с ПХПТ, умерен дефицит от 10 до 20 ng/ml – при 102 (29.0%), недостатъчност – при 127 (36.1%), а нормално ниво на 25(OH)D – при 78 (22.1%). Сто и шестнадесет (32.9%) от пациентите с ПХПТ приемат холекалциферол. Стойността на ALP е над горна референтна граница при 67 (19.1%) от пациентите с ПХПТ. Маркерът за костно разглеждане (β-СТХ) е висок при 115 (32.7%) пациенти. Бъбречната функция е запазена (eGFR>60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) при 310 (88.1%) от пациентите с ПХПТ. Съответно eGFR е между 60 и 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> при 42 (11.9%).

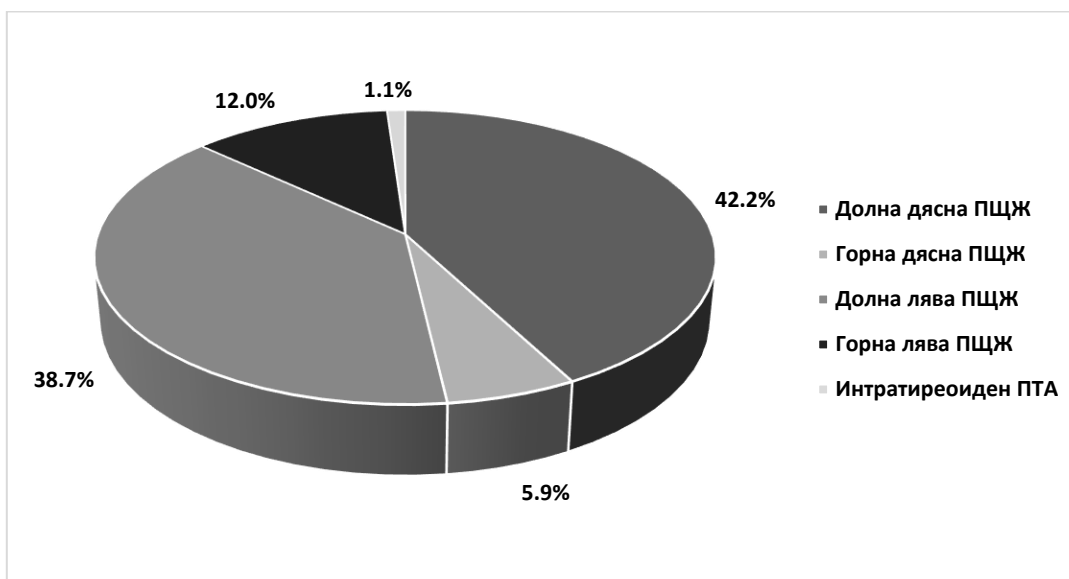
### ***1.2. Усложнения на ПХПТ***

Остеопороза се установи при 166 (47.2%) от пациентите с ПХПТ, остеопения – при 96 (27.3%), нормална КМП – при 84 (23.9%). Шестима пациенти (1.6%) с ПХПТ нямат оценка на КМП. Анамнеза за нискоенергийна фрактура е докладвана от 29 (8.2%) от участниците с ПХПТ. Нефролитиаза е установена при 113 (33.1%), нефрокалциноза – при 3 (0.9%), а гастроинтестинални нарушения (гастрит, язва, холелитиаза) – при 81 (23%) от пациентите.

### 1.3. Образни изследвания за локализация на ПТА

Ехография на шия се направи при всички пациенти с ПХПТ. Единичен ПТА се установи при 307 (87.2%) от тях, а множествени ПТА (два или повече) - при 19 (5.4%). В 26 (7.4%) от случаите не се визуализира паратиреоидна лезия. Най-много ПТА са локализиращи на долна дясна ПЩЖ – 144 (42.2%) (**фигура 1**). В четири случая се установи интратиреоиден ПТА. Придружаваща нодозна струма се установи при 155 (44%) от пациентите.

**Фигура 1.** Локализация на паратиреоидните аденоми.



**Легенда:** ПТА – паратиреоиден аденом.

ТПБ с цитологично изследване и измерване на РТН в смив от пунктат се направи при 209 (59.4%) пациенти. За потвърждаване на локализацията на паратиреоидната формация и/или за изключване на други недостъпни за ехографска локализация паратиреоидни лезии се направи SPECT-СТ - в 189 случая (53.7%) беше използван  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ , в 9 (2.6%) -  $^{99m}\text{Tc-Tetrofosmin}$ . Съвпадение между ехографския и сцинтиграфския образ има при 155 (82.0%) пациенти при използван  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ . В 8 (4.2%) от случаите се установи

паратиреоидна лезия на SPECT-CT с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI при негативен ехографски образ, три от които бяха с ектопична локализация. Съответно, негативен SPECT-CT с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI и позитивен ехографски образ има при 19 пациенти (10.1%), а при 7 пациенти (3.7%) не се установи паратиреоидна лезия и на двата образни метода. Резултатите от SPECT-CT с  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin са следните: при 6 (66.7%) има съвпадение между ехографски и сцинтиграфски образ, при 2 (22.2%) – негативен SPECT-CT образ и позитивен ехографски образ, в 1 (11.1%) – не се установи паратиреоидна лезия и при двата образни метода.

#### ***1.4. Лечение на ПХПТ***

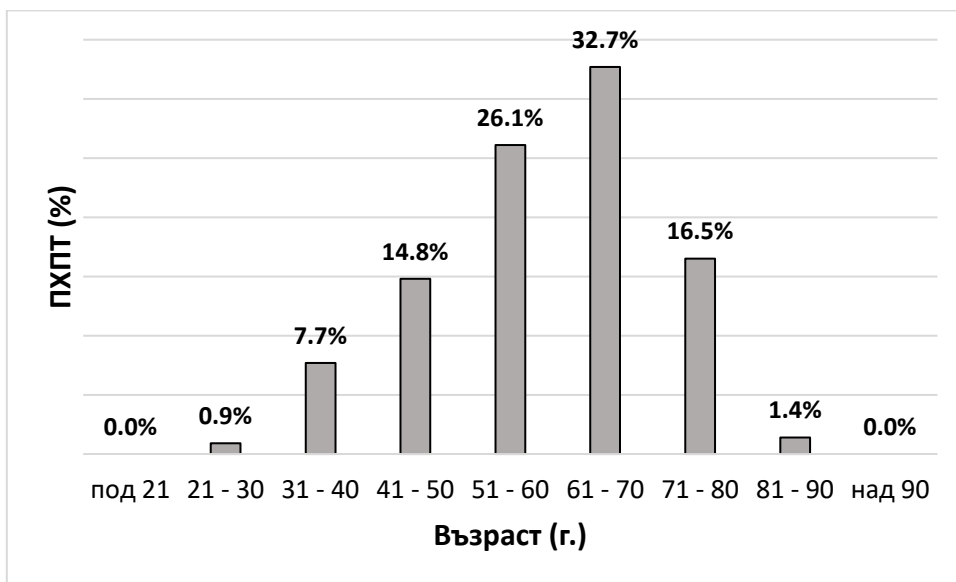
Двеста осемдесет и седем (81.5%) от всички 352 пациенти с ПХПТ имат показания за хирургично лечение [24]. До момента на анализа операция е направена при 157 (54.7%) от тях с хистологично потвърждаване на ПТА. Нормализиране на калциемията и РТН се постигна при всички оперирани пациенти до една година след операцията. При 70 пациенти (24.4%) се направи перкутанно алкохолно склерозиране поради висок оперативен риск или отказ от хирургично лечение.

## **2. Връзка на лабораторните показатели и клиничното протичане на ПХПТ с възрастта и пола.**

### ***2.1. ПХПТ и възраст***

Най-висока честота на диагностициране на ПХПТ се откри между 51 и 70 г.в - 58.8% (**Фигура 2**). Най-младият пациент с поставена диагноза ПХПТ в проучването е на 23 години, а най-възрастният – на 86 години.

**Фигура 2.** Честота на ПХПТ според възрастта на диагностициране.



**Легенда:** ПХПТ – първичен хиперпаратиреозидизъм.

Не се установи връзка на възрастта с тежестта на хиперкалциемията ( $p=0.600$ ) (таблица 6). Установи се слаба положителна корелация на РТН с възрастта ( $\rho=0.167$ ,  $p=0.002$ ). Тази зависимост не се промени при контролиране по пол, ИТМ и ниво на витамин D ( $p=0.024$ ). Такава корелация липсваше между РТН и възрастта при участниците с нПХПТ ( $p=0.389$ ).

**Таблица 6:** Възраст и степен на калциемия.

Ниво на Са	Възраст (ср.стойност)	p-value
Са (2.12-2.62 mmol/l)	56.1±2.4	p=0.600
Са (2.63-3.00 mmol/l)	58.6±1.3	
Са (3.01-3.50 mmol/l)	57.4±2.2	
Са (>3.51 mmol/l)	52.4±5.5	

**Легенда:** Са – серумен калций.

Участниците с ПХПТ се разделиха на две групи според възрастта – млади (под 65 г.в.) и възрастни (над 65 г.в.), въз основа на определението на СЗО. Установи се, че пациентите над 65 г.в. имат по-високи нива на РТН и 25(ОН)D, по-ниска eGFR и калциурия (**таблица 7**). Няма разлика в калциемията и маркерите за костно ремоделиране. Пациентите над 65 г.в. имат значимо по-ниска КМП на всички измерени костни зони спрямо тези под 65 г.в. ПХПТ е симптоматичен при 106 (44.7%) от младите и при 32 (27.8%) от възрастните участници ( $p=0.003$ ); съответно ПХПТ е асимптоматичен при 131 (55.3%) от младите и 83 (72.2%) от възрастните участници ( $p=0.003$ ). При по-възрастните пациенти с ПХПТ се срещат по-често остеопорозата (млади срещу възрастни – 89 (37.4%) срещу 78 (67.8%),  $p<0.001$ ) и нискоенергийните фрактури (млади срещу възрастни – 5.5% срещу 13.9%,  $p=0.007$ ). Няма разлика в честотата на нефролитиаза и гастроинтестинални нарушения ( $p=0.202$  и  $p=0.221$ , съответно). Дефицит на витамин D има при 33.1% от възрастните пациенти и при 46.3% от младите ( $p=0.009$ ). Петдесет (43.5%) от възрастните и 66 (27.8%) от младите пациенти с ПХПТ приемат холекалциферол ( $p=0.003$ ).

**Таблица 7.** Сравнение на биохимичните характеристики и КМП при пациенти с ПХПТ според възрастта. Пациентите с ПХПТ са разпределени на две групи – млади (под 65 г.в.) и възрастни (над 65 г.в.) според определението на СЗО.

<i>Показатели</i>	<i>Млади под 65 г.в. (n=237)</i>	<i>Възрастни над 65 г.в. (n=115)</i>	<i>p-value</i>
ИТМ (18.5-24.9 кг/м <sup>2</sup> )	26.7 (22.9-30.1)	26.1 (23.8-29.5)	p=0.968
Ca (2.12-2.62 mmol/L)	2.79 (2.67-2.94)	2.81 (2.67-2.94)	p=0.982
PO <sub>4</sub> (0.87-1.45 mmol/L)	0.92±0.17	0.91±0.16	p=0.387
Mg (0.7-1.05 mmol/L)	0.90 (0.80-0.92)	0.87 (0.75-1.02)	<b>p=0.027</b>
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	11.5 (8.5-15.3)	13.1 (10.0-21.2)	<b>p=0.002</b>
25(OH)D (>30 ng/ml)	20.8 (13.1-27.8)	23.4 (16.9-30.7)	<b>p=0.019</b>
ALP (<119 U/L)	92.5 (74.3-111.9)	91.4 (70.1-112.4)	p=0.446
β-CTX (0.3-0.57 ng/ml)	0.87 (0.58-1.27)	0.79 (0.51-1.25)	p=0.469
uCa (2.0-8.0 mmol/24 h)	5.9 (3.9-8.5)	4.6 (2.8-7.6)	<b>p=0.001</b>
uPO <sub>4</sub> (12.9-42 mmol/24 h)	21.5 (14.9 – 27.5)	18.3 (14.7-27.5)	<b>p=0.027</b>
eGFR (>60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	96.4 (83.9-105.0)	79.5 (61.6-87.7)	<b>p&lt;0.001</b>
Обем на ПТА (cm <sup>3</sup> )	0.50 (0.21-1.09)	0.48 (0.22-1.04)	p=0.768
КМП ЛП (g/cm <sup>2</sup> )	1.01±0.19	0.89±0.09	<b>p=0.005</b>
КМП ДР (g/cm <sup>2</sup> )	0.64±0.15	0.47±0.13	<b>p&lt;0.001</b>
КМП БШ (g/cm <sup>2</sup> )	0.81±0.12	0.69±0.07	<b>p=0.002</b>
КМП ОБ (g/cm <sup>2</sup> )	0.88±0.14	0.73±0.07	<b>p=0.001</b>

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

**Легенда:** ИТМ – индекс на телесна маса. Ca – албумин-коригиран серумен калций. PO<sub>4</sub> – неорганични фосфати. Mg – магнезий. PTH – паратхормон. 25(OH)D - 25-хидроксиголекалциферол. ALP – алкална фосфатаза. β-CTX - β-С-терминален телопептид на колаген тип 1. uCa - 24-часова уринна екскрецията на калций. uPO<sub>4</sub> - 24-часова уринна екскреция на фосфати. eGFR – гломерулна филтрация. ПТА – паратиреоиден аденом. КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

## 2.2. ПХПТ и пол

Лабораторните характеристики на пациентите с ПХПТ в зависимост от пола са представени в **таблица 8**.

**Таблица 8.** Сравнение на лабораторни характеристики и КМП на пациентите с ПХПТ според пол.

<i>Показатели</i>	<i>Жени n=310</i>	<i>Мъже n=42</i>	<i>p-value</i>
Възраст (г.)	59.6±11.6	55.5±14.2	p=0.093
ИТМ (18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup> )	26.5 (23.1-30.1)	28.4±5.2	p=0.087
Са (2.12-2.62 mmol/L)	2.79 (2.66-2.93)	2.84 (2.68-3.02)	p=0.12
PO <sub>4</sub> (0.87-1.45 mmol/L)	0.93±0.17	0.87 (0.72-0.92)	<b>p=0.007</b>
Mg (0.7-1.05 mmol/L)	0.89 (0.80-0.92)	0.82±0.16	p=0.194
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	11.9 (8.9-17.1)	13.5 (11.4-22.8)	<b>p=0.010</b>
25(OH)D (>30 ng/ml)	21.7 (14.1-28.7)	21.6±10.1	p=0.798
ALP (<119 U/L)	92.1 (74.0-111.9)	90.1 (69.2-111.5)	p=0.751
β-CTX (0.3-0.57 ng/ml)	0.84 (0.56-1.27)	0.81 (0.44-1.53)	p=0.882
uCa (2.0-8.0 mmol/24 h)	5.3 (3.6-7.9)	5.5 (2.7-11.6)	p=0.707
uPO <sub>4</sub> (12.9-42 mmol/24 h)	19.7 (14.6-25.3)	27.9±13.7	<b>p=0.001</b>
eGFR (>60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	91.2 (76.9-101.7)	82.1±27.4	p=0.227
Обем на ПТА (cm <sup>3</sup> )	0.48 (0.19-0.96)	0.82 (0.36-2.01)	<b>p=0.006</b>
КМП ЛП (g/cm <sup>2</sup> )	0.91 (0.81-1.02)	1.01±0.22	p=0.128
КМП ДР (g/cm <sup>2</sup> )	0.56±0.13	0.72±0.13	<b>p&lt;0.001</b>
КМП БШ (g/cm <sup>2</sup> )	0.73 (0.66-0.84)	0.79±0.16	p=0.240
КМП ОБ (g/cm <sup>2</sup> )	0.79±0.14	0.84±0.15	p=0.141

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

**Легенда:** ИТМ – индекс на телесна маса. Са – албумин-коригиран серумен калций. PO<sub>4</sub> - неорганични фосфати. Mg – магнезий. PTH – паратхормон. 25(OH)D - 25-хидроксиголекалциферол. ALP – алкална фосфатаза. β-CTX - β-С-терминален телопептид на колаген тип 1. uCa - 24-часова

уринна екскрецията на калций.  $uPO_4$  - 24-часова уринна екскреция на фосфати. eGFR – гломерулна филтрация. ПТА – паратиреоиден аденом. КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

Мъжете с ПХПТ имат по-голям обем на ПТА, по-високи нива на РТН и  $uPO_4$  и по-нисък серумен  $PO_4$ . Няма значима разлика в останалите изследвани параметри между двата пола ( $p>0.05$ ). Симптоматичен ПХПТ се установи при 114 (36.7%) от жените и при 24 (57.1%) от мъжете с ПХПТ, съответно асимптоматичен ПХПТ – при 197 (63.3%) при жените и 18 (42.9%) при мъжете ( $p=0.011$ ). По отношение на усложненията на ПХПТ остеопороза е по-честа при жените с ПХПТ (мъже срещу жени - 10 (23.8%) срещу 156 (50.3%),  $p<0.001$ ), а нефролитиаза - при мъжете (мъже срещу жени - 45.2% срещу 31.3%,  $p=0.022$ ). Няма разлика в честотата на гастроинтестиналните нарушения и наличието на фрактури при двете групи ( $p>0.05$ ).

Двеста петдесет и една (80.9%) от пациентките с ПХПТ са постменопаузални. Те са по-възрастни, с по-висок ИТМ, по-високи нива на РТН, Са, ALP и  $uCa$  и с по-ниска eGFR (**таблица 9**). Установи се значимо по-ниска КМП на ЛП и ДР спрямо пременопаузалните пациентки.

**Таблица 9.** Сравнение на биохимичните характеристики и КМП при постменопаузалните и пременопаузалните жени с ПХПТ.

<i>Показатели</i>	<i>Постменопаузални (n=251)</i>	<i>Пременопаузални (n=59)</i>	<i>p-value</i>
Възраст, год.	63.5±8.5	42.7±7.2	<b>p&lt;0.001</b>
ИТМ (18.5-24.9 кг/м <sup>2</sup> )	26.7 (23.5-30.1)	25.5±5.3	<b>p=0.014</b>
Ca (2.12-2.62 mmol/L)	2.79 (2.67-2.94)	2.75 (2.62-2.90)	<b>p=0.037</b>
PO <sub>4</sub> (0.87-1.45 mmol/L)	0.92 (0.82-1.04)	0.91±0.19	p=0.468
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	12.2 (9.0-19.3)	10.9 (7.8-13.8)	<b>p=0.004</b>
25(OH)D (>30 ng/ml)	21.8 (14.9-28.9)	20.7±10.1	p=0.341
ALP (<119 U/L)	94.0 (75.9-115.0)	90.2 ±35.6	<b>p=0.020</b>
β-CTX (0.3-0.57 ng/ml)	0.81 (0.54-1.26)	1.07±0.57	p=0.362
uCa (2.0-8.0 mmol/24 h)	5.0 (3.4-7.9)	6.8±3.1	<b>p=0.019</b>
eGFR (>60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	86.5 (71.8-96.7)	108.2±11.5	<b>p&lt;0.001</b>
Обем на ПТА (cm <sup>3</sup> )	0.46 (0.18-0.99)	0.60 (0.32-0.94)	p=0.209
КМП ЛП (g/cm <sup>2</sup> )	0.88 (0.81-1.00)	1.01±0.16	<b>p=0.002</b>
КМП ДР (g/cm <sup>2</sup> )	0.54 ± 0.13	0.66±0.13	<b>p&lt;0.001</b>
КМП БШ (g/cm <sup>2</sup> )	0.73 (0.66-0.83)	0.81± 0.15	p=0.102
КМП ОБ (g/cm <sup>2</sup> )	0.79 ± 0.14	0.89± 0.20	p=0.054

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

**Легенда:** Ca – албумин-коригиран серумен калций. PO<sub>4</sub> - неорганични фосфати. PTH – паратхормон. 25(OH)D - 25-хидроксихолекалциферол. ALP – алкална фосфатаз. β-CTX - β-С-терминален телопептид на колаген тип 1. uCa - 24-часова уринна екскрецията на калций. eGFR – гломерулна филтрация. ПТА – паратиреоиден аденом. КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

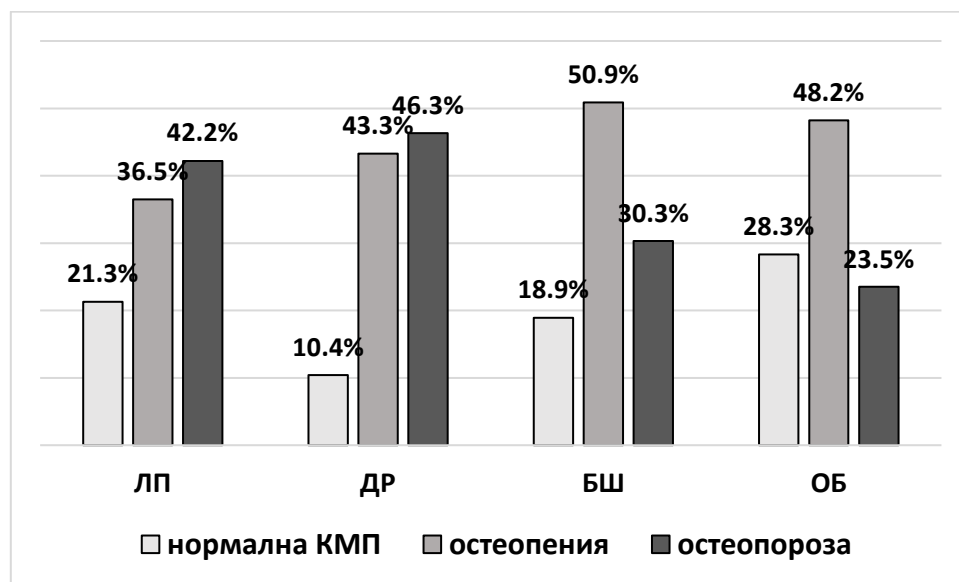
Остеопороза се установи при 57.8% от постменопаузалните жени и при 20.3% от тези в пременопауза ( $p < 0.001$ ). Нефролитиазата и гастроинтестиналните нарушения съответно са по-чести при пациентките след менопауза (33.2% срещу 18.6%,  $p = 0.018$  и 25.5% срещу 8.5%,  $p = 0.005$ , съответно). Няма разлика в честотата на фрактурите ( $p = 0.124$ ) и дефицита на витамин D ( $p = 0.504$ ).

### 3. Особенности в костния метаболизъм при пациентите с ПХПТ

#### 3.1. Костна минерална плътност (КМП) и остеопороза

Остеопороза се установи при 166 (47.2%) от пациентите с ПХПТ, остеопения – при 96 (27.3%), нормална КМП – при 84 (23.9%). Шестима пациенти (1.6%) с ПХПТ нямат оценка на КМП. КМП на лумбални прешлени (КМП ЛП) се измери при 329 случая, КМП на дистална трета на радиус (КМП ДР) – при 264, на проксимално бедро (КМП БШ и КМП ОБ) - 175. Честотата на нормална КМП, намалена КМП (osteopenia) и остеопороза, според T-score на четирите измерени костни зони е представена на **фигура 3**:

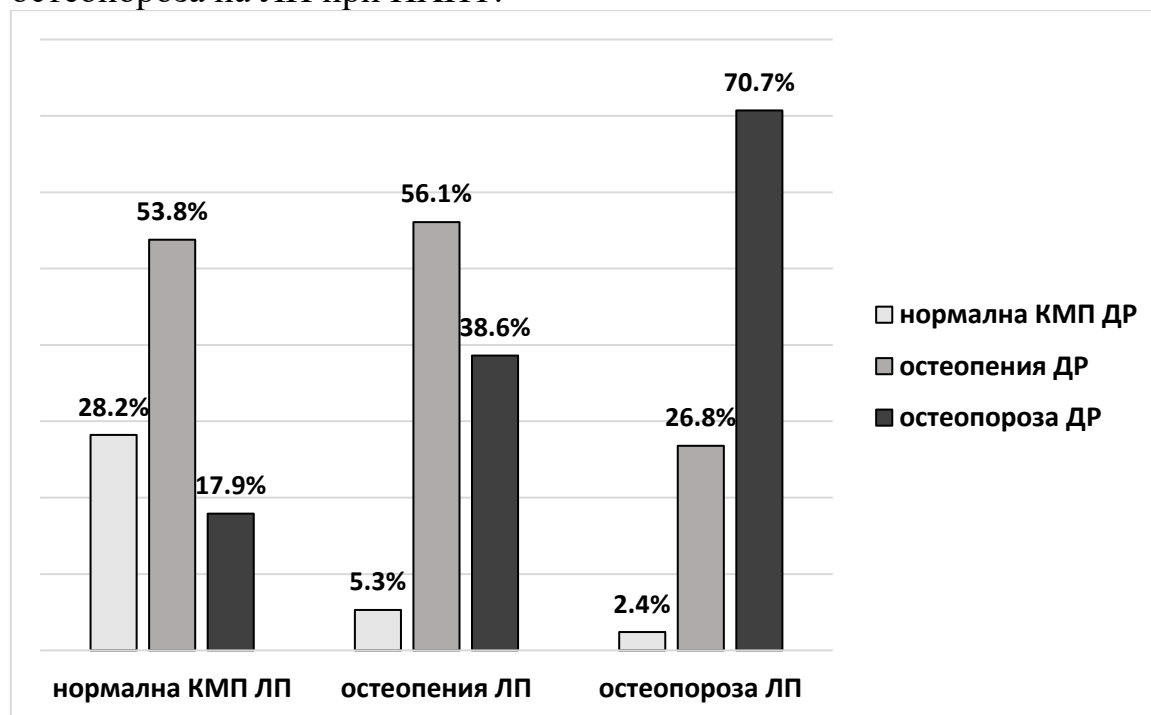
**Фигура 3.** Разпределение на КМП при ПХПТ.



**Легенда:** ПХПТ – първичен хиперпаратиреозидизъм. КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

Честотата на остеопороза при пациентите с ПХПТ е най-висока при измерване на ДР (46.3%). Открихме остеопороза на ДР в 17.9% и остеопения в 53.8% от пациентите с ПХПТ и нормална КМП на ЛП (фигура 4).

**Фигура 4.** Сравнение на КМП на ДР при нормална КМП, остеопения и остеопороза на ЛП при ПХПТ.



**Легенда:** ПХПТ – първичен хиперпаратиреозидизъм. КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус.

Пациентите с ПХПТ и остеопороза са по-възрастни и имат по-нисък ИТМ от тези без остеопороза. Нивата на PTH и 25(OH)D са по-високи, а eGFR по-ниска при участниците с ПХПТ и остеопороза (таблица 10). Няма разлика в останалите биохимични показатели и обема на ПТА. Не се установи разлика в честотата на нефролитиазата и гастроинтестиналните нарушения ( $p=0.331$  и  $p=0.096$ , съответно). Дефицит на витамин D (тежък и умерен) имат 61 (36.7%) от пациентите с ПХПТ и остеопороза и 87 (46.8%) от тези без остеопороза

( $p=0.009$ ). Седемдесет и девет (47.3%) от пациентите с ПХПТ и остеопороза и 37 (19.9%) от тези с ПХПТ без остеопороза приемат холекалциферол ( $p<0.001$ ). ПХПТ е асимптоматичен при 103 (62.1%) от пациентите с ПХПТ и остеопороза и при 112 (60.2%) от тези с ПХПТ без остеопороза ( $p=0.779$ ).

**Таблица 10.** Сравнение на биохимичните характеристики при пациенти с ПХПТ с и без остеопороза.

<i>Показатели</i>	<i>ПХПТ без ОП (n=186)</i>	<i>ПХПТ с ОП (n=166)</i>	<i>p-value</i>
Възраст, год.	54.5±12.1	64.1±9.6	<b>p&lt;0.001</b>
ИТМ (18.5-24.9 кг/м <sup>2</sup> )	28.1±5.5	24.7 (22.6-27.9)	<b>p&lt;0.001</b>
Са (2.12-2.62 mmol/L)	2.79 (2.66-2.92)	2.82 (2.68-2.96)	p=0.316
PO <sub>4</sub> (0.87-1.45 mmol/L)	0.92±0.16	0.92±0.18	p=0.900
Mg (0.7-1.05 mmol/L)	0.88 (0.80-0.91)	0.89 (0.80-0.92)	p=0.374
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	11.5 (8.5-15.3)	12.9 (9.2-20.8)	<b>p=0.019</b>
25(OH)D (>30 ng/ml)	20.6±9.6	23.6 (16.2-30.4)	<b>p=0.005</b>
ALP (<119 U/L)	88.0 (72.2-106.9)	95.0 (74.0-115.0)	p=0.129
β-СТх (0.3-0.57 ng/ml)	0.85 (0.56-1.25)	0.84 (0.53-1.29)	p=0.808
uCa (2.0-8.0 mmol/24 h)	5.62 (3.49-8.52)	5.20 (3.53-7.96)	p=0.419
uPO <sub>4</sub> (12.9-42 mmol/24 h)	21.4 (19.9-27.4)	19.8±7.6	p=0.053
eGFR (>60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	93.4 (79.3-104.1)	87.2 (71.1-98.2)	<b>p=0.002</b>
Обем на ПТА (cm <sup>3</sup> )	0.53 (0.26-1.04)	0.46 (0.18-1.08)	p=0.222

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

**Легенда:** ОП – остеопороза. Са – албумин-коригиран серумен калций. PO<sub>4</sub> - неорганични фосфати. PTH – паратхормон. 25(OH)D - 25-хидроксихолекалциферол. ALP – алкална фосфатаза. β-СТХ - β-С-терминален телопептид на колаген тип 1. uCa - 24-часова уринна екскрецията на калций. uPO<sub>4</sub> - 24-часова уринна екскрецията на фосфати. eGFR – гломерулна филтрация. ПТА – паратиреоиден аденом.

### 3.2. Сравнение на лабораторните показатели и КМП между пациентите с ПХПТ и контролна група лица

Направи се сравнение на основните лабораторни характеристики и КМП между пациентите с ПХПТ и подбрана контролна група от 74 лица, сходни по възраст и пол. Резултатите са представени на **таблица 11**:

**Таблица 11.** Сравнение на биохимичните характеристики и КМП между пациентите с ПХПТ и контролна група.

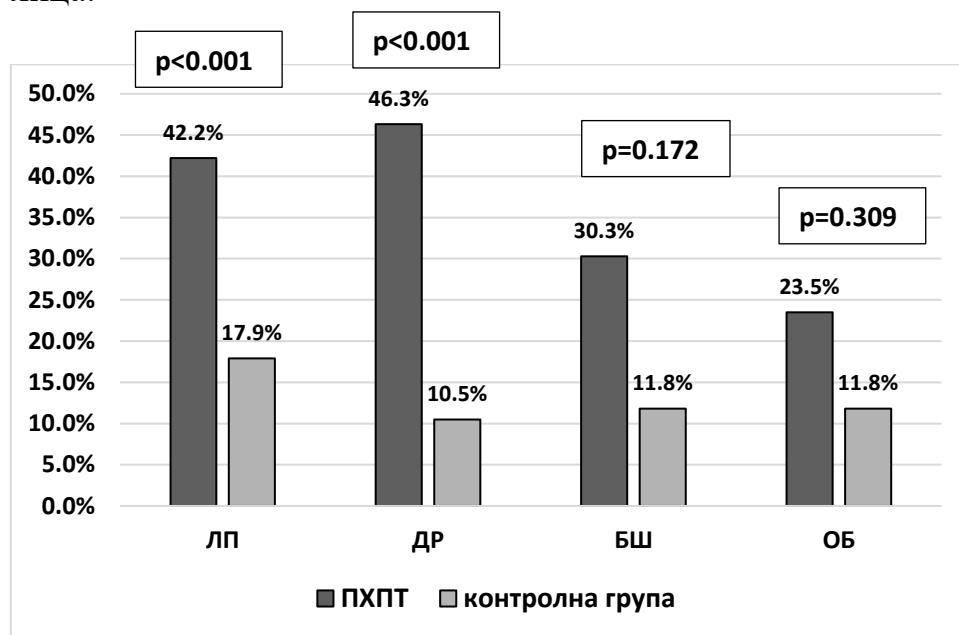
<i>Показатели</i>	<i>ПХПТ (n=352)</i>	<i>Контролна група (n=74)</i>	<i>p-value</i>
Възраст, год.	59.1±11.9	59.2±7.0	p=0.554
Пол n (%)			
Мъже	42 (11.9)	4 (5.4)	p=0.102
Жени	310 (88.1)	70 (94.6)	
/Постменопаузални	251 (80.9)	61 (87.1)	
ИТМ (18.5-24.9 кг/м <sup>2</sup> )	26.6 (23.4-30,1)	28.6±6.2	p=0.064
Са (2.12-2.62 mmol/L)	2.79 (2.43-2.94)	2.39± 0.12	<b>p&lt;0.001</b>
PO <sub>4</sub> (0.87-1.45 mmol/L)	0.92 (0.81-1.03)	1.15± 0.18	<b>p&lt;0.001</b>
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	12.2 (8.9-17.6)	4.8 (3.6-5.7)	<b>p&lt;0.001</b>
25(OH)D (>30 ng/ml)	21.8 (13.9-28.4)	25.4 (18.7-34.1)	<b>p=0.043</b>
ALP (<119 U/L)	92.0 (72.1-111.9)	74.4±13.9	<b>p&lt;0.001</b>
КМП ЛП (g/cm <sup>2</sup> )	0.92 (0.82-1.04)	1.06±0.16	<b>p&lt;0.001</b>
КМП ДР (g/cm <sup>2</sup> )	0.57±0.17	0.62±0.07	<b>p=0.004</b>
КМП БШ (g/cm <sup>2</sup> )	0.74 (0.67-0.83)	0.79 ±0.12	p=0.217
КМП ОБ (g/cm <sup>2</sup> )	0.79±0.14	0.83±0.12	p=0.285

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

**Легенда:** Са – албумин-коригиран серумен калций. PO<sub>4</sub> - неорганични фосфати. PTH – паратхормон. 25(OH)D - 25-хидроксиголекалциферол. ALP – алкална фосфатаза. β-СТХ - β-С-терминален телопептид на колаген тип 1. КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

Честотата на остеопороза при ПХПТ е значимо по-висока от тази в контролната група (47.3% срещу 14.9%,  $p < 0.001$ ). При сравнението на КМП на отделните костни зони се установи по-висока честота на остеопороза при измерване на ЛП и ДР при пациентите с ПХПТ спрямо контролната група (42.2% срещу 17.9%,  $p < 0.001$  и 46.3% срещу 10.5%,  $p < 0.001$ , съответно) (фигура 5). КМП ДР корелира негативно с РТН при пациентите с ПХПТ ( $\rho = -0.168$ ,  $p = 0.032$ ). Тази корелация не е статистически значима в контролната група ( $\rho = -0.135$ ,  $p = 0.316$ ).

**Фигура 5.** Честота на остеопороза при пациенти с ПХПТ и контролна група лица.



**Легенда:** ПХПТ – първичен хиперпаратиреозидизъм. КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

### 3.3. Специфични костни маркери и IL-17A при ПХПТ

Специфичните костни маркери (RANKL, OPG, OC,  $\beta$ -СТХ) и IL-17A бяха изследвани при 100 пациенти с ПХПТ и контролна група от 74 лица без ПХПТ (таблица 12).

**Таблица 12.** Сравнение на специфични маркери на костен метаболизъм между пациенти с ПХПТ и контролна група лица без ПХПТ.

<i>Показатели</i>	<i>ПХПТ n=100</i>	<i>Контролна група n=74</i>	<i>p-value</i>
RANKL (pmol/L)	259.5 (162.7-422.8)	219.5 (165.8-374.5)	p=0.362
OPG (pmol/L)	4.8 (3.4-7.3)	4.4 (3.2-6.5)	p=0.414
RANKL/OPG	58.5 (30.7-89.9)	52.8 (33.4-95.4)	p=0.706
IL-17A (pg/ml)	31.9 (19.8-44.9)	15.6 (3.4-28.7)	<b>p&lt;0.001</b>
β-CTX (ELISA, pg/ml)	6.1 (2.9-13.7)	4.5 (1.8-7.1)	<b>p=0.001</b>
OC (ng/ml)	44.7 (16.9-108.2)	19.4 (5.2-51.0)	<b>p=0.003</b>

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

**Легенда:** RANKL – лиганд на рецепторния активатор на ядрения фактор карра-В. OPG – остеопротегерин. IL-17A – интерлевкин-17А. β-CTX - β-С-терминален телопептид на колаген тип 1. OC – остеокалцин.

Серумните нива на IL-17A са значимо по-високи при пациентите с ПХПТ в сравнение с контролните лица. β-CTX и OC са по-високи при пациентите с ПХПТ, отколкото в контролната група (p=0.001 и p=0.003, съответно). Няма значима разлика в нивата на RANKL и OPG и съотношението RANKL/OPG между двете групи.

### ***3.4. Връзка между показателите на калциево-фосфорната обмяна, специфичните костни маркери, IL-17A и КМП***

IL-17A корелира положително със серумните нива на Ca ( $\rho=0.330$ ,  $p<0.001$ ) и PTH ( $\rho=0.321$ ,  $p<0.001$ ) и отрицателно със серумните нива на PO<sub>4</sub> ( $\rho=-0.290$ ,  $p<0.001$ ) и 25(OH)D ( $\rho=-0.263$ ,  $p=0.001$ ). Установи се корелация на IL-17A с RANKL ( $\rho=0.167$ ,  $p=0.028$ ), но не и с OPG ( $p=0.48$ ). OPG корелира положително с възрастта на пациентите ( $\rho=0.419$ ,  $p<0.001$ ). Няма значима връзка между нивата на IL-17A и КМП на четирите измерени точки ( $p>0.05$ ).

$\beta$ -СТХ и ОС корелират положително с Са ( $\rho=0.255$ ,  $p=0.001$  и  $\rho=0.276$ ,  $p<0.001$ , съответно) и РТН ( $\rho=0.248$ ,  $p=0.001$  и  $\rho=0.186$ ,  $p=0.014$ , съответно) и отрицателно с  $PO_4$  ( $\rho= -0.297$ ,  $p<0.001$  и  $\rho = -0.201$ ,  $p=0.008$ , съответно). Двата костни маркера ( $\beta$ -СТХ и ОС) корелират позитивно помежду си ( $\rho=0.384$ ,  $p<0.001$ ). Има слаба отрицателна корелация между ОС и IL-17A ( $\rho= -0.150$ ,  $p=0.042$ ). Маркерът за костно разграждане ( $\beta$ -СТХ) корелира негативно с КМП и на четирите точки при пациентите с ПХПТ, но не в групата на контролните лица (таблица 13). Липсва значима зависимост между другите костни маркери (RANKL, OPG, ОС) и КМП ( $p>0.05$ ).

**Таблица 13.** Връзка между  $\beta$ -СТХ и КМП на четирите измерени точки при пациентите с ПХПТ и контролната група.

Показатели	$\beta$ -СТХ			
	ПХПТ ( $\rho$ )	$p$ -value	Контролна група ( $\rho$ )	$p$ -value
КМП ЛП ( $g/cm^2$ )	-0.228	<b><math>p=0.038</math></b>	-0.127	$p=0.365$
КМП ДР ( $g/cm^2$ )	-0.262	<b><math>p=0.019</math></b>	0.041	$p=0.768$
КМП БШ ( $g/cm^2$ )	-0.317	<b><math>p=0.018</math></b>	0.054	$p=0.837$
КМП ОБ ( $g/cm^2$ )	-0.422	<b><math>p=0.001</math></b>	<b>0.163</b>	$p=0.531$

**Легенда:** ПХПТ – първичен хиперпаратиреоидизъм.  $\beta$ -СТХ -  $\beta$ -С-терминален телопептид на колаген тип 1. КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

#### 4. Асоциация между обема на ПТА и биохимичната и клинична характеристика на ПХПТ.

Медианата на ПТА е  $0.48 \text{ cm}^3$  (IQ диапазон  $0.21-1.27$ ). Спрямо нея пациентите с ПХПТ са разделени на две групи – с  $ПТА \leq 0.48 \text{ cm}^3$  и с  $ПТА > 0.48 \text{ cm}^3$ . В анализа са включени само пациентите с единичен ПТА ( $n=307$ ). Пациентите с  $ПТА > 0.48 \text{ cm}^3$  имат по-високи нива на Са и РТН, по-ниски нива на  $PO_4$ , Mg и

25(ОН)D и по-високи костни метаболитни маркери от тези с ПТА $\leq$ 0.48 cm<sup>3</sup> (таблица 14).

**Таблица 14.** Сравнение на основните характеристики на ПХПТ и обема на ПТА. Спрямо медианата на обема на ПТА (0.48 cm<sup>3</sup>) пациентите са разделени на 2 групи – с ПТА $\leq$ 0.48 cm<sup>3</sup> и с ПТА $>$ 0.48 cm<sup>3</sup>.

<i>Показатели</i>	<i>Обем ПТА <math>\leq</math>0.48 cm<sup>3</sup></i>	<i>Обем ПТА <math>&gt;</math>0.48 cm<sup>3</sup></i>	<i>p-value</i>
Брой	154	153	
Възраст (г.)	59.4 $\pm$ 11.6	58.1 $\pm$ 12.1	p=0.231
Пол n (%)			
Мъже	14 (9.1)	26 (16.9)	p=0.048
Жени	140 (90.9)	127 (83.1)	
ИТМ (18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup> )	25.1 (22.6-29.2)	27.3 (23.8-30.8)	<b>p=0.007</b>
Са (2.12-2.62 mmol/L)	2.75 $\pm$ 0.18	2.88 (2.71-3.05)	<b>p&lt;0.001</b>
PO <sub>4</sub> (0.87-1.45 mmol/L)	0.97 $\pm$ 0.17	0.87 $\pm$ 0.16	<b>p&lt;0.001</b>
Mg (0.7-1.05 mmol/L)	0.90 (0.82-0.94)	0.85 (0.80-0.90)	<b>p&lt;0.001</b>
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	10.9 (8.4-14.0)	13.7 (9.8-23.3)	<b>p&lt;0.001</b>
25(ОН)D (>30 ng/ml)	23.1 (17.7-30.6)	20.1 (11.6-27.1)	<b>p&lt;0.001</b>
uCa (2.0-8.0 mmol/24 h)	5.3 (3.6-7.9)	5.7 (3.3-8.5)	p=0.573
uPO <sub>4</sub> (12.9-42 mmol/24 h)	20.4 (16.3-25.9)	19.8 (13.3-27.4)	p=0.437
ALP (<119 U/L)	90.3 $\pm$ 26.9	94.5 (78.1-118.9)	<b>p=0.005</b>
$\beta$ -CTX (0.3-0.57 ng/ml)	0.74 (0.53-1.09)	0.99 (0.59-1.58)	<b>p=0.006</b>
eGFR (>60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	91.7 (79.3-100.0)	92.8 (72.2-104.1)	p=0.805
КМП ЛП (g/cm <sup>2</sup> )	0.93 $\pm$ 0.18	0.95 $\pm$ 0.18	p=0.081
<i>Показатели</i>	<i>Обем ПТА <math>\leq</math>0.48 cm<sup>3</sup></i>	<i>Обем ПТА <math>&gt;</math>0.48 cm<sup>3</sup></i>	<i>p-value</i>
КМП ДР (g/cm <sup>2</sup> )	0.57 $\pm$ 0.16	0.59 $\pm$ 0.15	p=0.287
КМП БШ (g/cm <sup>2</sup> )	0.74 $\pm$ 0.11	0.76 $\pm$ 0.14	p=0.412
КМП ОБ (g/cm <sup>2</sup> )	0.79 $\pm$ 0.13	0.81 $\pm$ 0.16	p=0.344

Числените променливи са представени като средна стойност  $\pm$  СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

**Легенда:** ИТМ – индекс на телесна маса. Са – албумин-коригиран серумен калций. PO<sub>4</sub> - неорганични фосфати. Mg – магнезий. PTH – паратхормон. 25(OH)D - 25-хидроксиголекалциферол. ALP – алкална фосфатаза. β-СТХ - β-С-терминален телопептид на колаген тип 1. uCa - 24-часова уринна екскрецията на калций. uPO<sub>4</sub> - 24-часова уринна екскреция на фосфати. eGFR – гломерулна филтрация. ПТА – паратиреоиден аденом. КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

#### ***4.1. Обем на ПТА и ниво на витамин D***

Направи се сравнение на обема на ПТА според нивото на витамин D. Пациентите с тежък дефицит на витамин D имат значимо по-голям по обем ПТА в сравнение с тези с умерен дефицит между 10 и 20 ng/ml (1.03 cm<sup>3</sup> срещу 0.55 cm<sup>3</sup>, p=0.026), недостатъчност (1.03 cm<sup>3</sup> срещу 0.44 cm<sup>3</sup>, p<0.001) и с нормални нива на 25(OH)D (1.03 cm<sup>3</sup> срещу 0.37 cm<sup>3</sup>, p<0.001). Обемът на ПТА е по-голям и при тези с умерен дефицит на витамин D спрямо недостатъчност (0.55 cm<sup>3</sup> срещу 0.44 cm<sup>3</sup>, p=0.020) и нормални нива на витамин D (0.55 cm<sup>3</sup> срещу 0.37 cm<sup>3</sup>, p=0.001). Няма разлика в обема на ПТА между пациентите с недостатъчност на витамин D и тези с достатъчни нива на 25(OH)D (0.44 cm<sup>3</sup> срещу 0.37 cm<sup>3</sup>, p=0.158).

#### ***4.2. Обем на ПТА и усложнения на ПХПТ***

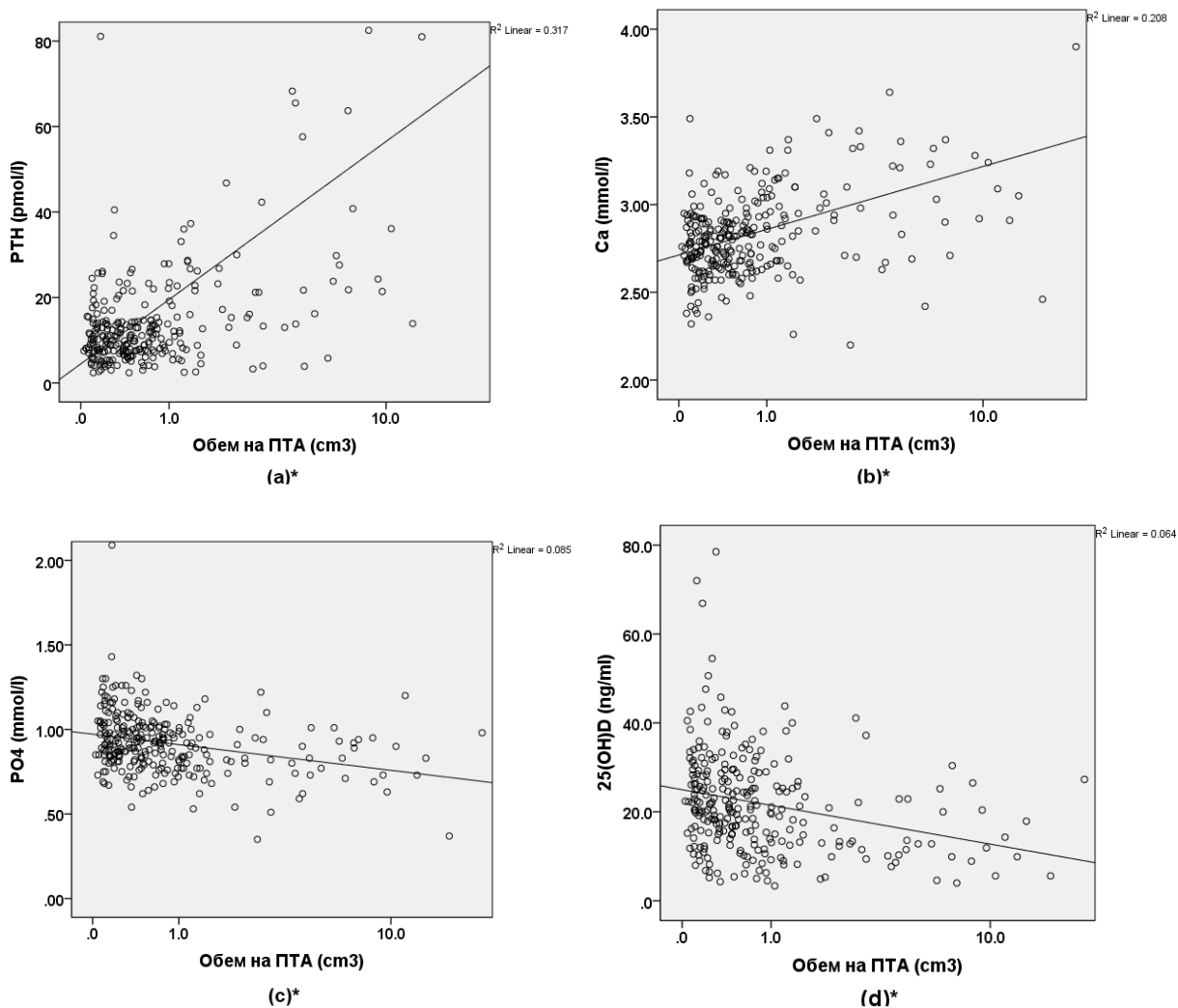
Направи се сравнение на средния обем на ПТА при пациентите с различни усложнения на ПХПТ. Пациентите с нефролитиаза имат значимо по-голям по обем ПТА спрямо тези без (0.61 cm<sup>3</sup> срещу 0.47 cm<sup>3</sup>, p=0.003). Не се откри значима разлика между обема на ПТА при пациентите с остеопороза, нискоенергийни фрактури и гастроинтестинални нарушения и пациентите без тези усложнения (p=0.222, p=0.596 и p=0.591 съответно). Пациентите с по-тежко протичане на ПХПТ (Са>3.0 mmol/l или нефролитиаза, стомашно-чревни нарушения и остеопороза) имат по-голям по обем ПТА (0.76 cm<sup>3</sup> срещу 0.43 cm<sup>3</sup>, p<0.001).

#### ***4.3. Корелация между обема на ПТА и биохимичните маркери на ПХПТ***

Обемът на ПТА корелира положително с Са и РТН ( $\rho=0.38$ ;  $p<0.001$ ) и  $\rho=0.60$ ;  $p<0.001$  съответно) и отрицателно с  $\text{PO}_4$  ( $\rho=-0.23$ ;  $p<0.001$ ). Установи се значима обратна зависимост между обема на ПТА и серумното ниво на 25(OH)D ( $\rho=-0.24$ ;  $p<0.001$ ) (**фигура 6**). 25(OH)D корелира отрицателно със серумните нива на Са и РТН ( $\rho=-0.21$ ;  $p<0.001$  и  $\rho=-0.16$ ;  $p=0.003$  съответно).

Обемът на ПТА корелира положително с ALP ( $\rho=0.49$ ;  $p<0.001$ ) и  $\beta$ -СТХ ( $\rho=0.30$ ;  $p=0.003$ ). Няма значима корелация между обема на ПТА и uCa, u $\text{PO}_4$ , възрастта на пациентите и eGFR ( $p=0.694$ ,  $p=0.293$ ,  $p=0.249$  и  $p=0.395$  съответно). Не се установи и значима корелация с КМП и на четирите измерени костни зони (ЛП  $p=0.155$ , ДР  $p=0.240$ , БШ  $p=0.323$ , ОБ  $p=0.338$ ).

**Фигура 6.** Връзка между обема на ПТА и нивата на РТН (а), Са (b),  $PO_4$  (c) и 25(OH)D (d). Абсцисата във всички графики е логаритмично трансформирана за по-добра визуализация.



**Легенда:** 25(OH)D – 25-хидроксивитамин D. Са – албумин-коригиран калций.  $PO_4$  – неорганични фосфати. ПТА – паратиреоиден аденом. РТН – паратхормон. (\*) –  $p < 0.001$

## 5. Симптоматичен и асимптоматичен ПХПТ

Пациентите със симптоматичен ПХПТ (сПХПТ) са 137 (38.9%), а с асимптоматичен ПХПТ (аПХПТ) - 215 (61.1%). Сравнението на биохимичните показатели и КМП между тях е представено на **таблица 15**.

Най-честата причина за диагностициране на ПХПТ в нашата група е случайно установена хиперкалциемия – при 102 случая (28.9%); на второ място – установена паратиреоидна формация при ехографско изследване по друг повод, при 76 случая (21.5%). Сред симптоматичните пациенти най-честото оплакване е болки по костите – 52 пациенти (37.7%). Остеопороза се установи при 103 (47.9%) от пациентите с аПХПТ и при 64 (46.4%) от тези със сПХПТ ( $p=0.779$ ).

**Таблица 15.** Сравнение на биохимичните показатели и КМП между пациентите със симптоматичен и асимптоматичен ПХПТ.

<i>Показатели</i>	<i>cПХПТ (n=137)</i>	<i>aПХПТ (n=215)</i>	<i>p-value</i>
Възраст, год.	56.4±12.1	60.8±11.6	<b>p=0.001</b>
ИТМ (18.5-24.9 кг/м <sup>2</sup> )	26.3 (22.8-29.9)	26.8 (23.5-30.2)	p=0.404
Са (2.12-2.62 mmol/L)	2.86 (2.70-3.03)	2.76 (2.64-2.90)	<b>p&lt;0.001</b>
PO <sub>4</sub> (0.87-1.45 mmol/L)	0.89 (0.81-0.99)	0.94±0.17	<b>p=0.025</b>
Mg (0.7-1.05 mmol/L)	0.90 (0.80-0.91)	0.88 (0.80-0.92)	p=0.618
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	12.8 (8.9-21.3)	11.9 (8.9-16.2)	p=0.188
25(OH)D (>30 ng/ml)	20.1 (12.4-29.2)	22.3 (16.1-28.2)	p=0.184
ALP (<119 U/L)	96.0 (80.0-124.8)	88.0 (70.7-107.0)	<b>p=0.004</b>
uCa (2.0-8.0 mmol/24 h)	5.99 (4.07-8.25)	5.02 (3.30-7.94)	<b>p=0.041</b>
uPO <sub>4</sub> (12.9-42 mmol/24 h)	21.3 (16.3-27.2)	19.0 (14.5-25.4)	p=0.090
eGFR (>60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	92.9 (72.9-103.5)	89.1 (76.6-99.1)	p=0.529
Обем на ПТА (cm <sup>3</sup> )	0.54 (0.22-1.31)	0.47 (0.20-0.96)	p=0.115
КМП ЛП (g/cm <sup>2</sup> )	0.90±0.18	0.92 (0.83-1.05)	p=0.122
КМП ДР (g/cm <sup>2</sup> )	0.55 (0.46-0.70)	0.57 ± 0.14	p=0.760
КМП БШ (g/cm <sup>2</sup> )	0.75±0.13	0.73 (0.67-0.81)	p=0.631
КМП ОБ (g/cm <sup>2</sup> )	0.79± 0.16	0.79±0.14	p=0.873

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

**Легенда:** cПХПТ – симптоматичен първичен хиперпаратиреоидизъм. aПХПТ – асимптоматичен първичен хиперпаратиреоидизъм. ИТМ – индекс на телесна маса. Са – албумин-коригиран серумен калций. PO<sub>4</sub> - неорганични фосфати. PTH – паратхормон. 25(OH)D - 25-хидроксиголекалциферол. ALP – алкална фосфатаза. β-СТХ - β-С-терминален телопептид на колаген тип 1. uCa - 24-часова уринна екскрецията на калций. uPO<sub>4</sub> – 24-часова екскреция на неорганични фосфати. eGFR – гломерулна филтрация; ПТА – паратиреоиден аденом; КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

Сред стоте пациенти с ПХПТ, при които са изследвани специфични костни маркери, асимптоматични са 64 (64%) и съответно симптоматични са 36 (36%). Не се установи значима разлика при сравнението на тези маркери между двете групи (**таблица 16**).

**Таблица 16.** Специфични костни маркери при асимптоматичен и симптоматичен ПХПТ.

<i>Показатели</i>	<i>сПХПТ (n=36)</i>	<i>аПХПТ (n=64)</i>	<i>p-value</i>
RANKL (pmol/L)	293.5 (184.5-503.5)	241.5 (151.5-391.0)	p=0.168
OPG (pmol/L)	4.9±2.8	5.0 (3.5-7.8)	p=0.299
RANKL/OPG	56.6 (43.5-115.7)	49.5 (26.6-86.3)	p=0.056
IL-17A (pg/ml)	35.3±17.4	31.8±17.7	p=0.196
β-CTX (ELISA, pg/ml)	10.2 (2.8-13.4)	5.5 (2.9-13.7)	p=0.421
OC (ng/ml)	30.1 (10.6-78.4)	59.5 (19.7-110.6)	p=0.180

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

**Легенда:** сПХПТ – симптоматичен първичен хиперпаратиреоидизъм. аПХПТ – асимптоматичен първичен хиперпаратиреоидизъм. RANKL – лиганд на рецепторния активатор на ядрения фактор карра-В. OPG – остеопротегерин. β-CTX - β-С-терминален телопептид на колаген тип 1. OC – остеокалцин.

Сравнението на основните лабораторни показатели и КМП между пациентите с аПХПТ и сПХПТ и контролна група от здрави лица, сходни по възраст и пол, е представена на **таблица 17**.

**Таблица 17.** Сравнение на асимптоматичния и симптоматичния ПХПТ с контролна група лица.

<i>Показатели</i>	<i>сПХПТ (n=137)</i>	<i>p*</i>	<i>аПХПТ (n=215)</i>	<i>p**</i>	<i>Контролна група (n=74)</i>
Възраст, год.	56.4±12.1	p=0.174	60.8±11.6	p=0.064	59.2±7.0
ИТМ (18.5-24.9 кг/м <sup>2</sup> )	26.3 (22.8-29.9)	p=0.055	26.8 (23.5-30.2)	p=0.112	28.6±6.2
Са (2.12-2.62 mmol/L)	2.86 (2.70-3.03)	<b>p&lt;0.001</b>	2.76 (2.64-2.90)	<b>p&lt;0.001</b>	2.39± 0.12
PO <sub>4</sub> (0.87-1.45 mmol/L)	0.89 (0.81-0.99)	<b>p&lt;0.001</b>	0.94±0.17	<b>p&lt;0.001</b>	1.15± 0.18
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	12.8 (8.9-21.3)	<b>p&lt;0.001</b>	11.9 (8.9-16.2)	<b>p&lt;0.001</b>	4.8 (3.6-5.7)
25(OH)D (>30 ng/ml)	20.1 (12.4-29.2)	<b>p=0.037</b>	22.3 (16.1-28.2)	<b>p=0.014</b>	25.4 (18.7-34.1)
ALP (<119 U/L)	96.0 (80.0-124.8)	<b>p&lt;0.001</b>	88.0 (70.7-107.0)	<b>p&lt;0.001</b>	74.4±13.9
КМП ЛП (g/cm <sup>2</sup> )	0.90±0.18	<b>p&lt;0.001</b>	0.93 (0.83-1.05)	<b>p&lt;0.001</b>	1.06±0.16
КМП ДР (g/cm <sup>2</sup> )	0.55 (0.46-0.70)	<b>p=0.016</b>	0.57 ± 0.14	<b>p=0.007</b>	0.62 ± 0.07
КМП БШ (g/cm <sup>2</sup> )	0.75±0.13	p=0.424	0.73 (0.67-0.81)	p=0.163	0.79 ± 0.12
КМП ОБ (g/cm <sup>2</sup> )	0.79± 0.16	p=0.428	0.79±0.14	p=0.249	0.83 ± 0.12

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните. \* спрямо контролната група. \*\* спрямо контролната група.

**Легенда:** сПХПТ – симптоматичен първичен хиперпаратиреоидизъм. аПХПТ – асимптоматичен първичен хиперпаратиреоидизъм. ИТМ – индекс на телесна маса. Са – албумин-коригиран серумен калций. PO<sub>4</sub> - неорганични фосфати. PTH – паратхормон. 25(OH)D - 25-хидроксиголекалциферол. ALP – алкална фосфатаза. КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

Сравнението на специфичните костни маркери между аПХПТ и сПХПТ с контролната група лица е представено на **таблица 18.**

**Таблица 18.** Сравнение на специфични костни маркери при асимптоматичния и симптоматичния ПХПТ с контролна група лица.

<i>Показатели</i>	<i>сПХПТ (n=36)</i>	<i>p*</i>	<i>аПХПТ (n=64)</i>	<i>p**</i>	<i>Контролна група (n=74)</i>
RANKL (pmol/L)	293.5 (184.5-503.5)	p=0.122	241.5 (151.5-391.0)	p=0.809	219.5 (165.7-374.5)
OPG (pmol/L)	4.9±2.8	p=0.851	5.0 (3.5-7.8)	p=0.203	4.4 (3.2-6.5)
RANKL/OPG	56.6 (43.5-115.7)	p=0.063	49.5 (26.6-86.3)	p=0.473	52.8 (33.4-95.4)
IL-17A (pg/ml)	35.3±17.4	<b>p&lt;0.001</b>	31.8±17.7	<b>p&lt;0.001</b>	15.6 (3.4-28.6)
β-CTX (ELISA, pg/ml)	10.2 (2.8-13.4)	<b>p=0.001</b>	5.5 (2.9-13.7)	<b>p=0.016</b>	4.9±3.7
OC (ng/ml)	30.1 (10.6-78.4)	p=0.145	59.5 (19.7-110.6)	<b>p=0.001</b>	19.4 (5.2-51.0)

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните. \* спрямо контролната група. \*\* спрямо контролната група.

**Легенда:** сПХПТ – симптоматичен първичен хиперпаратиреоидизъм. аПХПТ – асимптоматичен първичен хиперпаратиреоидизъм. RANKL – лиганд на рецепторния активатор на ядрения фактор карра-В. OPG – остеопротегерин. β-CTX - β-С-терминален телопептид на колаген тип 1. OC – остеокалцин.

## **6. Лабораторна характеристика и клинично протичане на нормокалциемичния ПХПТ (нПХПТ).**

Нормокалциемия се установи при 60 (17%) от всички 352 участници с ПХПТ. Петима от тях бяха с дефицит на витамин D. След компенсирането му се запази констелация за нПХПТ – високо нормален коригиран Са и висок ПТХ, и те бяха включени в анализа. Двама пациенти имаха eGFR<60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> и се изключиха от последващия анализ. Всички останали пациенти (n=58) са с високо нормален коригиран Са при поне 2 последователни измервания, РТН над горна референтна граница, нормална калциурия, eGFR>60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, 25(ОН)D>20 ng/ml и без анамнестични и клинични данни за малабсорбция и употреба на лекарства, повлияващи калциевата хомеостаза.

### 6.1. Биохимична характеристика на нПХПТ

Основните характеристики на пациентите с нПХПТ и хПХПТ са представени в таблица 19:

**Таблица 19.** Сравнение на основните характеристики на пациентите с нормокалциемичен (нПХПТ) и хиперкалциемичен ПХПТ (хПХПТ).

Показатели	нПХПТ (n= 58)	хПХПТ (n=292)	p-value
Възраст (г.)	57.5±12.9	59.4±11.8	p=0.404
Пол			p=0.986
Мъже	7 (12.1%)	35 (12.0%)	
Жени /Постменопаузални	51 (87.9%) 36 (62.1%)	257(88.0%) 213 (72.9%)	
ИТМ (18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup> )	26.1 (22.4-28.3)	26.7 (23.4-30.5)	p=0.171
Са (2.12-2.62 mmol/L)	2.57 (2.49-2.60)	2.84 (2.72-2.98)	<b>p&lt;0.001</b>
PO <sub>4</sub> (0.87-1.45 mmol/L)	0.98±0.20	0.91±0.16	<b>p=0.001</b>
Mg (0.7-1.05 mmol/L)	0.87 (0.80-0.90)	0.89 (0.80-0.92)	p=0.767
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	9.8 (8.4-12.7)	12.6 (8.9-20.4)	<b>p&lt;0.001</b>
25(OH)D (>30 ng/ml)	25.9 (21.6-32.1)	20.4 (13.2-27.7)	<b>p&lt;0.001</b>
uCa (2.0-8.0 mmol/24 h)	4.7 (3.3-7.5)	5.8 (3.6-8.4)	p=0.123
uPO <sub>4</sub> (12.9-42 mmol/24 h)	22.1±8.2	19.7 (14.8-26.1)	p=0.236
ALP (<119 U/L)	88.9±32.2	93.0 (75.0-114.3)	<b>p=0.019</b>
β-CTX (0.3-0.57 ng/ml)	0.85±0.52	0.85 (0.55-1.34)	p=0.252
eGFR (>60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	93.4±17.9	90.6 (73.2-101.3)	p=0.081
Обем на ПТА (cm <sup>3</sup> )	0.28 (0.15-0.70)	0.52 (0.24-1.14)	<b>p=0.013</b>

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

**Легенда:** ИТМ – индекс на телесна маса. Са – албумин-коригиран серумен калций. PO<sub>4</sub> - неорганични фосфати. Mg – магнезий. PTH – паратхормон. 25(OH)D - 25-хидроксиголекалциферол. uCa - 24-часова уринна екскрецията на калций. uPO<sub>4</sub> – 24-часова екскреция на неорганични фосфати. ALP – алкална фосфатаза. β-CTX - β-С-терминален телопептид на колаген тип 1. eGFR – гломерулна филтрация. ПТА – паратиреоиден аденом.

Нормокалциемичните пациенти имат по-ниски стойности на РТН, по-високи  $\text{PO}_4$  и по-малък ПТА в сравнение с пациентите с хПХПТ. Нивото на витамин D е по-високо при пациентите с нПХПТ. Няма разлика във възрастта, ИТМ, Mg, uCa, u $\text{PO}_4$  и маркера за костно разграждане между двете сравнявани групи.

### **6.2. Усложнения на ПХПТ**

Остеопороза е налице при 26 (44.8%) от пациентите с нПХПТ и при 139 (47.6%) от тези с хПХПТ ( $p=0.559$ ). Не се установи разлика в КМП на четирите измерени костни зони между пациентите с нПХПТ и хПХПТ (**таблица 20**). Анамнеза за нискоенергийна фрактура е съобщена от 6 (10.3%) от участниците с нПХПТ и 23 (7.9%) от тези с хПХПТ, без статистически значима разлика между двете групи ( $p=0.534$ ). Нефролитиаза и стомашно-чревни нарушения (гастрит, язви и холелитиаза) има при 17 (29.3%) и 14 (24.1%) от пациентите с нПХПТ. Честотата на тези усложнения в групата на хПХПТ е съответно 96 (32.9%) и 74 (25.3%). Няма разлика в честотата на нефролитиазата и гастроинтестиналните нарушения между двете сравнявани групи ( $p=0.522$  и  $p=0.353$ , съответно).

**Таблица 20.** Сравнение на костната минерална плътност на четири костни зони при пациентите с нормокалциемичен (нПХПТ) и хиперкалциемичен ПХПТ (хПХПТ).

<i>Костна минерална плътност (КМП)</i>	<i>нПХПТ (n= 58)</i>	<i>хПХПТ (n=292)</i>	<i>p-value</i>
КМП ЛП ( $\text{g/cm}^2$ )	0.88 (0.82-0.98)	0.93±0.17	p=0.650
КМП ДР ( $\text{g/cm}^2$ )	0.57±0.13	0.57±0.14	p=0.819
КМП БШ ( $\text{g/cm}^2$ )	0.75±0.12	0.75±0.13	p=0.888
КМП ОБ ( $\text{g/cm}^2$ )	0.79±0.14	0.79±0.15	p=0.835

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

**Легенда:** КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

**6.3. Сравнение между пациентите с нПХПТ и здрави контролни лица**  
Сравниха се биохимичните показатели на пациентите с нПХПТ и контролна група лица, сходна по възраст и пол (**таблица 21**).

**Таблица 21.** Сравнение на биохимичните характеристики и КМП между пациентите с нПХПТ и здрава контролна група.

<i>Показатели</i>	<i>нПХПТ (n=58)</i>	<i>Контролна група (n=74)</i>	<i>p-value</i>
Възраст, год.	57.4±12.9	59.2±7.0	p=0.849
ИТМ (18.5-24.9 кг/м <sup>2</sup> )	26.1 (22.4-28.3)	28.6±6.2	p=0.052
Са (2.12-2.62 mmol/L)	2.57 (2.49-2.60)	2.39±0.12	<b>p&lt;0.001</b>
PO <sub>4</sub> (0.87-1.45 mmol/L)	0.98±0.20	1.15±0.18	<b>p&lt;0.001</b>
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	9.8 (8.4-12.7)	4.8 (3.6-5.7)	<b>p&lt;0.001</b>
25(OH)D (>30 ng/ml)	25.9 (21.6-32.1)	25.4 (18.7-34.1)	p=0.140
ALP (<119 U/L)	88.9±32.2	74.4±13.9	<b>p=0.016</b>
β-СТХ (0.3-0.57 ng/ml)	0.85±0.52	0.82±0.48	p=0.506
КМП ЛП (g/cm <sup>2</sup> )	0.88 (0.82-0.98)	1.06±0.16	<b>p&lt;0.001</b>
КМП ДР (g/cm <sup>2</sup> )	0.57±0.13	0.62±0.07	<b>p=0.042</b>
КМП БШ (g/cm <sup>2</sup> )	0.75±0.12	0.79±0.12	p=0.174
КМП ОБ (g/cm <sup>2</sup> )	0.79±0.14	0.83±0.12	p=0.236

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

**Легенда:** нПХПТ – нормокалциемичен ПХПТ. Са – албумин-коригиран серумен калций. PO<sub>4</sub> - неорганични фосфати. PTH – паратхормон. 25(OH)D - 25-хидроксиголекалциферол. ALP – алкална фосфатаза. КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

Остеопороза имат 26 (44.8%) от пациентите с нПХПТ спрямо 11 участника (14.9%) от здравите контроли ( $p=0.005$ ), като се установи разлика в честотата на остеопорозата между двете групи само при измерване на ЛП (нПХПТ срещу контролна група = 27.1% срещу 11.9%,  $p<0.001$ ) и ДР (нПХПТ срещу контролна група = 18.6% срещу 7.1%,  $p=0.001$ ). Няма разлика в честотата на остеопороза, установена при измерването на БШ и ОБ ( $p=0.355$  и  $p=0.296$ , съответно).

### **7. Тиреоидит на Хашимото (ТХ) и ПХПТ.**

Честотата на ТХ сред пациентите с ПХПТ, включени в проучването, е 35.2% (95% CI 30-40%) и не се различава значимо от тази в общата популация - 32.5% (95% CI 30-35%) ( $p=0.838$ ) [198]. Установи се по-голям процент жени сред пациентите с ПХПТ и ТХ. Освен това пациентите с ПХПТ и ТХ имат значимо по-ниски нива на ALP спрямо тези без ТХ. Няма статистически значима разлика във възрастта, ИТМ и маркерите на калциево-фосфорния метаболизъм между двете групи (**таблица 22**). Симптоматичен ПХПТ се установи при 37 (29.6%) от пациентите с ПХПТ и ТХ и при 101 (44.3%) от тези с ПХПТ без ТХ ( $p=0.007$ ). Съответно ПХПТ е асимптоматичен при 88 пациенти (70.4%) с ПХПТ и ТХ и 127 пациентите (55.7%) с ПХПТ без ТХ ( $p=0.007$ ). Хипотиреоидните пациенти в групата на ПХПТ и ТХ са 25 (20.2%). Няма разлика в показателите на минералния метаболизъм между тях и еутиреоидните пациенти ( $p>0.05$ ).

**Таблица 22.** Характеристика на пациентите с ПХПТ с и без ТХ.

<i>Показатели</i>	<i>ПХПТ n=228</i>	<i>ПХПТ + ТХ n=124</i>	<i>p-value</i>
Възраст (г.)	58.5±12.2	60.2±11.6	p=0.207
Пол			<b>p=0.007</b>
Мъже	35 (15.4%)	7 (5.6%)	
Жени	193 (84.6%)	117 (94.4%)	
<i>/Постменопаузални</i>	154 (79.8%)	97 (82.9%)	
ИТМ (18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup> )	26.5 (22.9-29.7)	27.7±5.5	p=0.115
Са (2.12-2.62 mmol/L)	2.82 (2.67-2.96)	2.79(2.66-2.89)	p=0.162
PO <sub>4</sub> (0.87-1.45 mmol/L)	0.92±0.17	0.92±0.17	p=0.705
Mg (0.7-1.05 mmol/L)	0.90 (0.80-0.93)	0.86 (0.80-0.90)	p=0.051
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	12.5 (8.9-17.9)	11.5 (8.9-16.6)	p=0.286
25(OH)D (>30 ng/ml)	22.5±11.1	21.6 (14.8-26.3)	p=0.560
uCa (2.0-8.0 mmol/24 h)	5.6 (3.3-7.9)	5.1 (3.7-8.2)	p=0.760
uPO <sub>4</sub> (12.9-42 mmol/24 h)	19.4 (14.2-25.9)	20.4 (16.3-26.4)	p=0.162
ALP (<119 U/L)	96.0 (74.0-115.0)	85.0 (70.0-100.0)	<b>p=0.007</b>
β-CTX (0.3-0.57 ng/ml)	0.85 (0.59-1.29)	0.78 (0.53-1.24)	p=0.441
eGFR (>60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	91.4 (74.6-101.6)	90.5 (76.9-101.8)	p=0.936
Обем на ПТА (cm <sup>3</sup> )	0.49 (0.20-1.01)	0.49 (0.23-1.15)	p=0.601
КМП ЛП (g/cm <sup>2</sup> )	0.91 (0.82-1.04)	0.93±0.16	p=0.911
КМП ДР (g/cm <sup>2</sup> )	0.58±0.16	0.56±0.12	p=0.586
КМП БШ (g/cm <sup>2</sup> )	0.75±0.13	0.75±0.11	p=0.553
КМП ОБ (g/cm <sup>2</sup> )	0.79±0.15	0.80±0.14	p=0.827

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

**Легенда:** ИТМ – индекс на телесна маса. Са – албумин-коригиран серумен калций. PO<sub>4</sub> - неорганични фосфати. Mg – магнезий. PTH – паратхормон. 25(OH)D - 25-хидроксиголекалциферол. uCa - 24-часова уринна екскрецията на калций. uPO<sub>4</sub> – 24-часова екскреция на неорганични фосфати. ALP – алкална фосфатаза. β-CTX - β-С-терминален телопептид на колаген тип 1. eGFR – гломерулна филтрация. ПТА – паратиреоиден аденом. КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

Остеопороза се установи при 107 (46.9%) от пациентите само с ПХПТ и при 59 (47.6%) от пациентите с ПХПТ и ТХ,  $p=0.388$ . Няма разлика в КМП, измерена на четирите костни зони, между двете изследвани групи (**таблица 22**). Не се установи разлика в честотата на нефролитиаза, гастроинтестинални нарушения и дефицит на витамин D ( $p>0.05$ ).

### ***7.1. Оценка на специфични костни маркери и IL-17A при ПХПТ и ТХ***

Постоянно високите нива на РТН, наблюдавани при ПХПТ, стимулират диференциацията на CD4 лимфоцити в специфични CD17-позитивни Т-хелперни клетки (Th17) в костния мозък, които индуцират остеокластогенезата чрез секреция на IL-17A и последващото стимулиране на RANK-RANKL комплекса. IL-17A участва и в патогенезата на различни автоимунни заболявания, вкл. тиреоидита на Хашимото (ТХ), което поставя въпроса за връзката и взаимното влияние на ПХПТ и ТХ върху костния метаболизъм. За да се оцени тази връзка се изследваха специфични костни маркери (RANKL, OPG, OC,  $\beta$ -СТХ) и IL-17A при 174 лица: 100 пациенти с ПХПТ, от които 50 с ПХПТ и ТХ и 50 с ПХПТ без ТХ, и контролна група от 74 лица без ПХПТ – 37 само с ТХ и 37 здрави лица.

#### ***7.1.1. Пациенти с ПХПТ с и без ТХ***

Пациентите с ПХПТ без ТХ са значимо по-млади ( $p=0.004$ ) и имат по-високи нива на ALP от тези с ПХПТ и ТХ ( $p=0.017$ ) (**таблица 23**). Останалите маркери на калциево-фосфорния метаболизъм не се различават между двете групи. Няма значима разлика в костните маркери и нивата на IL-17A между двете групи.

**Таблица 23.** Характеристика на пациентите с ПХПТ с и без ТХ и контролната група лица с ТХ и здрави.

Показатели	ПХПТ (n=100)			Контролна група (n=74)		
	без ТХ	с ТХ	p	Здрави лица	ТХ	p
Пол n (%)						
Мъже	3 (6)	2 (4)		2 (5.4)	2 (5.4)	
Жени	47 (94)	48 (96)		35 (94.6)	35 (94.6)	
/Постменопаузални	/40 (85.1)	/46 (95.8)		/31 (88.6)	/33 (94.3)	
Възраст (г.)	58.3±8.7	62.9±8.3	<b>0.004</b>	58.4±6.5	60.1±7.5	0.223
ИТМ, kg/m <sup>2</sup>	26.7 (23.3-30.1)	26.7 (23.9-31.3)	0.296	28.7±6.3	28.6±6.1	0.889
Са (mmol/L)	2.85±0.19	2.82 (2.69-2.9)	0.548	2.38±0.12	2.39±0.12	0.653
PO <sub>4</sub> (mmol/L)	0.88±0.15	0.94±0.15	0.056	1.19±0.19	1.15±0.16	0.469
PTH (pmol/L)	11.5 (8.7-14.9)	11.5 (8.9-21.1)	0.533	5.3 (4.2-5.9)	4.6±1.1	0.061
25(OH)D (ng/ml)	20.8 (12.8-28.6)	22.3 (16.5-28)	0.674	25.9 (19.5-33.1)	23.6 (17.7-36.9)	0.604
ALP (IU/l)	99.0 (77.0-118.8)	87.0 (67.1-97.5)	<b>0.017</b>	73.6±13.1	75.2±15.1	0.883
TSH (mIU/mL)	1.9±1.1	2.2 (1.4-3.3)	0.063	1.9±0.9	2.5 (1.7-4.4)	<b>0.011</b>
RANKL (pmol/L)	233.5 (152.5-352.8)	282 (182.3-495.5)	0.287	208(137.5-378.5)	256 (175-380)	0.261
OPG (pmol/L)	4.6 (2.6-7.2)	5.2 (3.6-7.9)	0.229	4.8±2.3	5.2±2.8	0.693
sRANKL/OPG	59.4 (28.9-112.4)	55.43(39.8-87)	0.909	47.9 (30.4-104.2)	55.9 (37.3-97.3)	0.556
IL-17A (pg/ml)	31.2 (17.9-47.5)	32.6 (22.9-42.1)	0.956	17.6 (3.1-28)	14.6 (6.3-28.8)	0.727
β-CTX (pg/ml ELISA)	6.7 (2.5-12.9)	5.7 (3-14.8)	0.997	4.5 (1.9-6.2)	4.6 (1.7-7.2)	0.746
OC (ng/ml)	40.3 (18.6-79.3)	56.0 (14-109)	0.780	16.7 (4.2-70.3)	22.1 (7.7-49.8)	0.867

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

**Легенда:** ПХПТ – първичен хиперпаратиреоидизъм. ТХ – тиреоидит на Хашимото. 25(OH)D - 25-хидроксивитамин D. β-CTX - β-С-терминален телопептид на колаген тип I. ALP – алкална фосфатаза. ИТМ – индекс на телесна маса. IL-17A – интерлевкин-17A. Са – албумин-коригиран серумен калций. ОС – остеокалцин. OPG – остеопротегерин. PO<sub>4</sub> – неорганични фосфати. PTH – паратхормон. RANKL – лиганд на рецепторния активатор на ядрения фактор карра-В. TSH – тиреоид стимулиращ хормон.

### 7.1.2. Контролна група без ПХПТ, с и без ТХ.

Няма значима разлика в маркерите за калциево-фосфорния метаболизъм, костните метаболитни маркери и нивата на IL-17A между участниците без

ПХПТ, с и без ТХ. Сред всички пациенти с ТХ 18 са хипотиреоидни. Няма разлика в показателите на калциево-фосфорната обмяна, костните метаболитни маркери и IL-17A при лицата с ТХ в хипотиреоидна, еутиреоидна фаза и тези без ТХ ( $p>0.05$ ).

## 6. Обсъждане

ПХПТ е ендокринно заболяване, характеризиращо се със свръхпродукция на РТН от ПЩЖ. През последните десетилетия се наблюдава нарастване на честотата му, дължащо се на въведените биохимични скринингови програми, включващи рутинно измерване на серумен калций и РТН [5,53,79,86,252]. Промяна настъпва и в клиничното протичане на ПХПТ с все по-рядко откриване на типичните симптоми и увеличаване на броя на диагностицираните асимптоматични форми на заболяването. В настоящия дисертационен труд са разгледани биохимичните характеристики и особеностите в клиничното протичане на различни форми на ПХПТ при български пациенти за период от пет години, като е акцентирано върху промените в костния метаболизъм. По-голяма част от изследваните пациенти са асимптоматични (61.1%). Те се отличават с по-ниска калциемия и по-нисък костен търновър спрямо тези със симптоматичен ПХПТ. Нашите резултати потвърждават литературните данни, които също докладват по-голяма честота на асимптоматичния ПХПТ, протичащ предимно с лекостепенна хиперкалциемия [70,125,204]. Рутинното изследване на калций дава възможност за откриване на заболяването на по-ранен етап още преди появата на характерните симптоми и усложнения. Подобно на повечето докладвани резултати и сред нашата група пациенти случайно установената хиперкалциемия е най-честата причина за диагностициране на ПХПТ – в 28.9% [2,70]. В скорошно проучване на друг български колектив, на Боянов М. и сътр., чрез рутинно измерване на калций са диагностицирани 26% от изследваните участници [32]. Авторите докладват, че това е най-честата причина за поставяне на диагнозата ПХПТ сред тяхната кохорта. Все по-широкото използване на ехографското изследване на шия има допълнителна

роля за откриването на ранни и още безсимптомни форми на ПХПТ. В нашето проучване случайно установен ПТА по време на ехография на шия по друг повод е втората по честота причина за диагностициране на заболяването.

Нашите резултати не показват разлика в КМП и честотата на усложненията на ПХПТ между асимптоматичните и симптоматичните пациенти. Следователно независимо от биохимичните резултати и наличието или не на оплаквания остава необходимостта от оценка и проследяване на пациентите с цел превенция на усложненията.

Подобно на други проучвания, и ние установяваме по-висока честота на диагностициране на ПХПТ при по-възрастните пациенти с пик през шесто и седмо десетилетие [2,252]. ПХПТ е хронично заболяване, бавен процес, който прогресира с времето. Това в комбинация с по-честия биохимичен скрининг сред по-възрастните пациенти и постменопаузалните жените обяснява по-честото диагностициране на заболяването при тях. Според нашите резултати клиничното протичане на ПХПТ е различно при различните по възраст пациенти. Повечето пациенти над 65 г.в. в нашето проучване са с асимптоматичен ПХПТ, докато тези под 65 г.в. – по-често със симптоматичен ПХПТ. Честата оценка на серумен калций и РТН при скрининга за остеопороза при по-възрастните пациенти може да обясни по-големия дял на асимптомните случаи при тях. Очаквано честотата на остеопороза и нискоенергийни фрактури е по-висока при по-възрастните пациенти. Други колективи също наблюдават по-често асимптоматично протичане и костно засягане при по-възрастните пациенти с ПХПТ [36,56]. За разлика от нашето проучване обаче, те не установяват връзка между възрастта и биохимичните показатели на заболяването. Според нашите резултати нивата на РТН са по-високи при по-възрастните пациенти. Като хронично заболяване ПХПТ прогресира с

времето, което може да се изрази с нарастване на РТН. Освен това с възрастта намалява бъбречната функция, което би могло да интерферира с лабораторните методи за изследване на РТН и да е причина за регистрираните по-високи стойности. В скорошно изследване Cavalcante L. и сътр. показват нарастване на РТН с възрастта при здрави лица без нарушения в минералния метаболизъм [40]. За да проверим валидността на нашите резултати, направихме корелационен анализ между РТН и възрастта на контролна група здрави лица и открихме положителна корелация ( $\rho=0.332$ ,  $p=0.004$ ). Такава зависимост се откри и при пациентите с ПХПТ. Необходими са допълнителни изследвания за проучване на връзката между РТН и възрастта както при ПХПТ, така и в общата популация, и определяне на нейното значение.

По-голяма част от пациентите с ПХПТ в нашето проучване са жени (88.1%), което съответства на утвърдените в литературата резултати [5,69,252]. Сравнението на биохимичните показатели и клиничното протичане на заболяването между двата пола показва някои различия. Мъжете с ПХПТ в нашата кохорта имат по-голям ПТА и по-високо ниво на РТН. Установи се и по-голяма честота на симптоматичния ПХПТ и на нефролитиазата при тях. Мъжкият пол се свързва с по-голям риск от развитие на нефролитиаза и в общата популация [92]. Нашите данни съответстват на повечето публикувани изследвания. Han D. и сътр. докладват по-голям ПТА при мъжете с ПХПТ, а Castellano E. и сътр. – по-често симптоматично протичане [37,83]. И двата авторски колектива установяват по-висока честота на нефролитиаза при пациентите от мъжки пол. В проучването на Mazeh H. и сътр. мъжете с ПХПТ имат по-високи нива на Са и РТН от жените, но за разлика от нашите и други публикувани резултати, те са по-често асимптоматични [140]. Вероятна причината за тези резултати е различното определяне на формите на ПХПТ.

Очаквано установихме и разлика в честотата на остеопороза между двата пола – тя е по-висока при жените, което съответства на разпределението в общата популация. Основната разлика при ПХПТ обаче се установи при измерването на КМП на ДР.

Възможна причина за половите различия при ПХПТ може да се търси в нивата на естрогените. Няколко проучвания докладват за възможен протективен ефект на естрогените при ПХПТ, изразяващ се в намаляване на влиянието на РТН върху костта и последващо намаляване на калциемията [137,185]. Допълнителна подкрепа на тази хипотеза са и установените от нас по-високи нива на Са и РТН при постменопаузалните пациентки с ПХПТ спрямо тези в пременопауза.

#### **Витамин D и ПХПТ**

Дефицитът на витамин D е често срещан при ПХПТ, като е докладвана по-висока честота от тази в общата популация [31,148]. Тези наблюдения се потвърждават и от нашите резултати. Дефицит на витамин D установихме в 41.8% от пациентите с ПХПТ, значимо по-висока честота от тази, докладвана за българската популация [3]. Средното ниво на 25(ОН)D сред нашите пациенти обаче беше значимо по-високо от установеното популационно такова. Вероятна причина за това е повишената суплементация с холекалциферол през последните години, свързана с повишената обществена осведоменост относно потенциалните ползи на витамин D при редица заболявания [6,84,138,228]. Скорошни доклади отразяват тенденция към повишена суплементация и промени в статуса на витамин D в общата популация [143]. Подобна закономерност е установена и при пациентите с ПХПТ [239]. Подобно на нашите резултати, М. Боянов и сътр. посочват по-високо средно ниво на 25(ОН)D при 100 български пациенти с ПХПТ спрямо

установеното сред българската популация през 2012 г., като също определят повишената суплементация за основна причина [32]. Сравнението с контролна група, сходна по възраст и пол, без нарушения в калциево-фосфорната обмяна, което направихме, показва значимо по-ниско ниво на 25(OH)D при пациентите с ПХПТ. Т.е. въпреки тенденцията за повишена суплементация с холекациферол, дефицитът на витамин D продължава да е по-чест сред пациентите с ПХПТ. Друг важен фактор, оказващ влияние върху плазмената концентрация на витамин D, е сезонността [101,155]. Трябва да се отбележи, че подборът на пациенти с ПХПТ в нашето проучване е осъществяван целогодишно, докато популационното проучване от 2012 г. е проведено през зимния период. Това е друга вероятна причина за различните резултати.

Разлика в нивата на витамин D между пациентите с ПХПТ и общата популация се установи и по отношение на възрастта и пола. Докато в общата популация се докладва значимо по-високо средно ниво на витамин D при мъжете, сред нашите пациенти с ПХПТ нямаше такава разлика [3]. Малкият брой на мъжете с ПХПТ в нашето изследване е възможен фактор, който да повлияе нашите наблюдения. Пациентите с ПХПТ над 65 г.в. имаха по-високи нива на 25(OH)D, докато популационното проучване не открива разлика сред различните възрастови групи. Противно на очакванията, установихме по-високо ниво на 25(OH)D и сред пациентите с ПХПТ и остеопороза. Обяснение за тези резултати отново може да се търси в повишената суплементация, наблюдавана при тази група лица.

Дефицитът на витамин D при ПХПТ се дължи поне отчасти на свръхсекрецията на PTH [76]. Активирайки 1 $\alpha$ -хидроксилазата, PTH стимулира конверсията на 25(OH)D в 1,25(OH)D, който пък по механизма на обратна връзка потиска синтеза на 25(OH)D. Резултатът е нисък 25(OH)D.

Kabadi U. наблюдава нисък 25(OH)D и висок 1,25(OH)D при пациенти с ПХПТ и нормализиране на нивата им след паратиреоидектомия и заключава, че ниските нива на 25(OH)D при ПХПТ се дължат на свръхконверсия на 1,25(OH)D, а не на реален дефицит [97]. Интересна хипотеза предлагат Wang X и сътр. и Meng L. и сътр. Те изследват нивата на общия и свободния 25(OH)D и витамин D свързващия протеин (DBP) при пациенти с ПХПТ и съобщават за по-нисък общ 25(OH)D, подобно на нашите резултати, но не и разлика в нивото на свободния 25(OH)D [142,244]. Освен това откриват по-ниско ниво на DBP при пациентите с ПХПТ, което се нормализира след паратиреоидектомия. На базата на своите резултати авторите предполагат, че ниския общ 25(OH)D при ПХПТ може да се дължи на промените в DBP и че нивата му не отразяват истинския статус на витамин D при тези пациенти. Тази хипотеза все още не е потвърдена от други изследвания.

Няколко проучвания описват връзката между витамин D и клиничното протичане на ПХПТ [31,161,174,177]. Чрез своите рецептори (VDR), витамин D оказва регулаторно действие върху паратиреоидните клетки, като инхибира секрецията на PTH и пролиферацията на паратиреоидните клетки. Предполага се, че хроничният дефицит на витамин D може да ускори растежа на аденома на ПЩЖ и по този начин да влоши костния обмен и костната загуба [161,177]. Тази хипотеза е в съответствие и с нашите резултати за по-голям ПТА при пациенти с дефицит на витамин D. Освен това открихме обратна корелация между нивата на 25(OH)D и обема на ПТА, серумните нива на Ca и PTH. Сходни резултати съобщават и други изследователски колективи [74,161,177], което предполага възможно въздействие на нивата на 25(OH)D върху развитието на ПТА и тежестта на ПХПТ. Скорошно проучване с експериментални животни демонстрира стимулиращия ефект на ниските нива

на витамин D върху паратиреоидната туморогенеза, но само в паратиреоидни клетки, които са започнали своята пролиферация [50].

### **Обем на ПТА**

Единичен аденом на ПЩЖ се откри при 87.2% пациенти с ПХПТ, като най-честата локализация беше на долните десни ПЩЖ, сходно на докладваните данни от други автори [23,32,170]. За разлика от повечето изследвания, които анализират хирургично доказани пациенти с ПХПТ и сравняват обема и теглото на вече екстирпирани аденоми, ние използвахме предоперативния ехографски определен обем на ПТА. Този избор беше направен въз основа на следното: 1) значителен брой пациенти няма да бъдат подложени на операция и 2) след резекция настъпват промени в отстранения ПТА, което затруднява точната оценка на обема му. Filser и сътр. предлагат алгоритъм за оценка на обема на ПТА с помощта на предоперативни биохимични маркери [68]. Според тях този алгоритъм прогнозира по-добре обема на ПТА, а не теглото му, като важна роля за това има предоперативната ехография.

Връзката между обема на ПТА и биохимичните характеристики на ПХПТ е обект на множество изследвания. Ние открихме значима положителна корелация между серумните нива на РТН и Са и обема на ПТА. Подобни резултати са докладвани и от други автори [27,68,98,215]. Randhawa P. и сътр. обаче не откриват такава връзка [175]. Gatu A. и сътр. съобщават за силна положителна корелация на обема на ПТА с предоперативния РТН, но не и с нивата на Са [74]. Двете проучвания включват много по-малък брой участници в сравнение с тези в нашето, което може да окаже влияние върху статистическата сила на резултатите и да обясни противоречивите данни. Освен това, в цитираните изследвания са приложени различни методи за определяне на РТН, което също може да допринесе за различните резултати.

Аналитичната специфичност и чувствителност на наличните в търговската мрежа тестове за РТН измерват различни по дължина фрагменти от РТН-молекулата и се различават значимо. Възможно е секретирането на различни молекулярни варианти на РТН от ПТА [209].

Обемът на ПТА корелира отрицателно с предоперативните нива на  $PO_4$  в нашата кохорта. Filser В. и сътр. докладват подобни резултати [68], за разлика от други публикувани проучвания, където не е открита такава връзка [27,98,175]. Връзката между обема на ПТА и  $PO_4$  все още не е напълно изяснена. Възможно влияние има бъбречната тубулна реабсорбция на  $PO_4$ , медирана от нивото и биологичната активност на секретирания РТН.

Установихме по-висока честота на симптоматичния ПХПТ при пациенти с по-голям ПТА. Открихме положителна корелация между обема на ПТА и костните маркери - ALP и  $\beta$ -СТХ, което може да отразява по-високо костно ремоделиране. По-големият ПТА се свързва с по-високи Са и РТН, по-високи костни метаболитни маркери и по-изразен дефицит на витамин D и следователно с по-тежко протичане на ПХПТ. Обичайният ход на прогресията на ПТА и ПХПТ е бавен в продължение на много години. По-големият обем на ПТА може да бъде свързан с по-голяма продължителност на заболяването и по-дълго излагане на тъканите и клетките на повишени нива на РТН. Хроничното свръхпроизводство на РТН активира остеоκластите чрез засилване на експресията на RANKL, което увеличава резорбцията на Са и костната загуба, водещо до остеопороза [121]. Не открихме разлика в обема на ПТА между пациентите с и без остеопороза. Възможното обяснение за този резултат може да бъде относително по-високата възраст и постменопаузалния статус на повечето от участниците в проучването.

Повишеният PTH повишава реабсорбцията на Ca в бъбречните тубули, както и скоростта на костния обмен, причинявайки хиперкалциемия и хиперкалциурия, което води до образуването на бъбречни камъни [24]. Пациентите с нефролитиаза в нашето проучване имаха по-голям обем на ПТА, което е в съответствие с предложената хипотеза за времето на експозиция, тъй като образуването на бъбречни камъни е бавен процес. Тези констатации подкрепят предположението за връзката между обема на ПТА и тежестта на заболяването.

### **Костни особености при ПХПТ**

ПХПТ е честа причина за вторична остеопороза. По литературни данни честотата на остеопороза сред пациентите с ПХПТ варира от 50 до 65 % [36,48]. В нашето проучване 47.2 % от участниците с ПХПТ имаха остеопороза. Подобно на повечето докладвани резултати и ние установяваме по-висока честота на остеопороза при измерване на дистален радиус, отколкото при измерване на другите костни зони [38]. За разлика от тези резултати, екипът на М. Боянов докладва най-голяма честота на остеопороза сред пациенти с ПХПТ при измерване на КМП на ЛП [32]. Причината за това вероятно е малкият брой измервания на ДР в тяхната група. Допълнително установихме и съответствие между ниската КМП на ДР и тежестта на ПХПТ, потвърждавайки по-голямата диагностична стойност на ДР за оценка на костното засягане при това заболяване.

Остеопорозата в нашата група беше значимо по-честа при пациентите с ПХПТ отколкото при здравите контроли. За разлика от докладваното доминантно увреждане на зони с предимно кортикална кост [206], нашите пациенти с ПХПТ имаха по-ниска КМП както на лумбални прешлени, така и на дистален радиус. Вероятна причина за това е напредналата възраст и

постменопаузалния статус на повечето участници, което води до наблюдаваната смесена дензитометрична картина. Както се очаква и в съответствие с литературните данни, остеопороза се установи с по-голяма честота при по-възрастните пациенти с ПХПТ, при жените и предимно тези след менопауза [36-38,129].

Пациентите с ПХПТ имаха значимо по-високи нива на IL-17A в сравнение с тези без заболяването. Открихме също положителна корелация между IL-17A и РТН, подобно на наблюдението, докладвано от Li J. и сътр. [122]. Нещо повече, авторите показват, че *in vivo* неутрализацията на IL-17A от специфични антитела предотвратява РТН-индуцираната повишена резорбция и загуба на кост. Както цитираните данни, така и нашите резултати предполагат, че постоянно повишените нива на РТН, наблюдавани при ПХПТ, могат да увеличат производството и секрецията на IL-17A от Th17-клетките и по този начин да допринесат за високата костна резорбция при това заболяване. Тази хипотеза е допълнително подкрепена от проучвания върху експериментални животни, които показват, че РТН-индуцираната костна загуба е предотвратена при тези от тях с липсващи Т-клетки и с различни нарушения на РТН рецептора [72, 221]. Тези наблюдения предполагат, че Т-клетките участват в механизмите, чрез които РТН влияе на костния метаболизъм. Установената от нас връзка на IL-17A с RANKL и ОС допълнително потвърждава патогенетичната му роля в процесите на костно увреждане при ПХПТ.

Нивата на RANKL и OPG и съотношението RANKL/OPG не се различаваха между пациентите с и без ПХПТ в нашето проучване, за разлика от резултатите от някои други проучвания [91,219]. Относително по-високата възраст и постменопаузалният статус на нашите пациенти е независим

фактор за активирането на остеокластите и може да преодолее по-лек фактор като РТН. Това взаимодействие може да повлияе нашите наблюдения.

Независимо от това, костният обмен при ПХПТ е по-висок отколкото при участниците без ПХПТ, което се доказва от по-високите нива на  $\beta$ -СТХ и ОС. В резултат на това може да се предположи, че системата RANK/RANKL/OPG не е единственият регулатор на костния метаболизъм при ПХПТ. Освен това, изследването на молекулите в циркулацията може да не представя изцяло процесите в костната среда, тъй като не може да оцени локалното действие на IL-17A върху производство на RANKL и други проостеокластни фактори.

### **Нормокалциемичен ПХПТ**

Диагнозата на нПХПТ е сложна и изисква комбинация от биохимични тестове, клинично наблюдение и образни изследвания, за да се разграничи от други състояния. Използването на различни диагностични критерии е причина за значителното вариране в разпространението на нПХПТ, докладвано от различните автори - между 0.5 и 16% [44,73,163]. Честотата на нПХПТ в нашето проучване беше 15.8%. Друг български колектив, на М. Боянов и сътр., докладват наличие на нПХПТ при 20% от участниците [32].

Скорошно проучване показва увеличаване на референтния диапазон на РТН с възрастта при здрави лица без нарушения в минералния метаболизъм [40]. За да проверим валидността на нашите резултати, направихме корелационен анализ между РТН и възрастта на контролна група здрави лица и открихме положителна корелация ( $\rho=0,332$ ,  $p=0,004$ ). Същият анализ се направи при пациентите с ПХПТ, както и при тези само с нПХПТ. Липсваше значима зависимост между нивото на РТН и възрастта и при двете изследвани групи.

Спорен е въпросът за патофизиологичните механизми и еволюцията на нПХПТ. Най-широко приеманата концепция за нПХПТ е като ранна форма на класическия ПХПТ [189]. Някои проучвания обаче показват, че при проследяване много от пациентите с нПХПТ не развиват хиперкалциемия [128,208,227]. С други думи, все още не е напълно ясно дали нПХПТ прогресира с времето в хПХПТ или е отделна болестна единица. Една от хипотезите, която обяснява поддържането на нормална концентрация на Са при нПХПТ, е резистентността на костите и бъбреците към действието на РТН [139]. Необходими са допълнителни проучвания за по-детайлно изясняване на патофизиологичните механизми на нПХПТ.

В настоящото проучване оценихме биохимичната характеристика и клиничното протичане на пациенти с нПХПТ и ги сравнихме с тези при пациенти с класически хПХПТ. Нашите резултати показаха по-ниско ниво на РТН, по-високи  $\text{PO}_4$  и  $25(\text{OH})\text{D}$  при пациентите с нПХПТ спрямо тези с хПХПТ, което е в съответствие с резултати, докладвани и от други автори [44,89]. Установихме и по-малък обем на ПТА при пациенти с нПХПТ. Подобна зависимост съобщават Choi H. и сътр. [44]. Редица проучвания, изследващи връзката между предоперативните биохимични маркери при ПХПТ и размера и теглото на ПТА, посочват наличието на значима позитивна корелация между серумните нива на РТН и Са с обема на ПТА, подкрепящо очаквания по-благоприятен биохимичен профил при нПХПТ [68,98,215].

Клиничното протичане и честотата на усложнения при пациентите с нПХПТ бяха сходни с тези при хПХПТ. Не установихме значима разлика в честотата на остеопорозата, нискоенергийните фрактури и нефролитиазата между двете групи. Т.е. резултатите ни показват, че въпреки по-благоприятния биохимичен профил, нПХПТ се асоциира с настъпване на усложнения в същата степен като

класическия хПХПТ. Проучвания от референтни центрове също показват сходна честота на различните усложнения между двете форми на ПХПТ [77,89,229]. В проучването си Choi H. и сътр. не откриват разлика в честотата на нефролитиазата и нискоенергийните фрактури [44]. Авторите обаче докладват по-висока КМП при нПХПТ. Вероятна причина за това е по-младата възраст на пациентите с нПХПТ в тяхната извадка. В нашето изследване нямаше разлика във възрастта на пациентите с двете форми на заболяването, не се установи и разлика в КМП.

Сравнихме пациентите с нПХПТ със здрави контролни лица, сходни по възраст и пол. Установихме по-голяма честота на остеопороза и по-ниска КМП на ЛП и ДР сред участниците с нПХПТ. Тези резултати доказват клиничната значимост на нормокалциемичната форма на заболяването и необходимостта от проследяване на пациентите с оглед ранна превенция на усложненията.

### **ПХПТ и ТХ**

В настоящия дисертационен труд се изследва ефектът на съпътстващия ТХ върху костния метаболизъм, оценен чрез изследване на RANKL, OPG,  $\beta$ -СТХ и ОС при пациенти с ПХПТ с и без ТХ. Изследва се и IL-17A като участник в процесите на РТН-индуцираната костна резорбция и в автоимунния процес. Доколкото ни е известно, не е публикувана предишна работа за асоциацията между двете заболявания и въздействието им върху костния метаболизъм до датата на подготовка на ръкописа. Не открихме значима разлики в серумните нива на изследваните молекули между пациентите с ПХПТ с и без ТХ. Нямаше разлика и в маркерите между участниците с ТХ и здравите контроли.

Нашите резултати са в контраст с данните, докладвани от Degertekin C. и сътр., които оценяват същите костни маркери при жени в пременопауза с новодиагностициран и нелекуван ТХ [111]. Те съобщават за значимо по-ниски

нива на RANKL и по-високи нива на OPG при пациентите с ТХ в сравнение със здравите контроли. В допълнение, пациентките в хипотиреоидна фаза на заболяването имат значимо по-ниски нива на  $\beta$ -СТХ и ОС в сравнение с еутиреоидната група и здравите контроли. Липсата на разлика в костните маркери между пациентите с и без ТХ в нашето проучване може да се дължи на относително по-високата възраст и постменопаузалния статус на повечето от тях. Тази хипотеза се подкрепя от значимата корелация между OPG и възрастта, която открихме. Такава връзка е докладвана и от Шинков А. и сътр. [199]. Различната функция на щитовидната жлеза може да е допълнителна причина за цитираните резултати по отношение на костните маркери. Хипотиреоидните пациенти в нашето проучване бяха малко на брой, което може да обясни липсата на разлики в нашите наблюдения. Освен това не открихме значима корелация между хормоналните показатели на щитовидната жлеза и костните маркери. Участниците с ТХ в хипотиреоидна фаза имаха сходни нива на костните маркери и IL-17A с тези с еутиреоиден ТХ и здравите контроли.

Няколко скорошни проучвания съобщават за по-високи нива на IL-17A при пациенти с ТХ в сравнение със здрави контроли [67,127,173]. В нашето проучване обаче серумните нива на IL-17A не се различаваха между участниците с и без ТХ. Възможно обяснение може да бъде хетерогенността на групите ни с ТХ по отношение на началото на заболяването. Може да се предположи, че клетъчната активност на Th-17 и секрецията на IL-17A ще се различават значително сред лицата с различна активност и давност на аутоимунното възпаление и по този начин ще повлияят неблагоприятно на всякакви възможни асоциации с други фактори.

Честотата на ТХ сред пациенти с ПХПТ варира от 7.8% до 42% в зависимост от използваните методи за оценка [39,80]. В настоящото проучване открихме ТХ при 35.2% от изследваните пациенти с ПХПТ, като този резултат не се различава значимо от честотата на ТХ в общата популация [198]. Въпреки това, леките разлики в приложената методология между двете проучвания ограничават валидността на това заключение. По-важното е, че не открихме значими разлики в маркерите на калциево-фосфатния метаболизъм между пациенти с ПХПТ с и без ТХ. Следователно нашите резултати не подкрепят предполагаем ефект на ТХ върху минералната обмяна при ПХПТ, което се потвърждава от липсата на разлика в нивата на IL-17A. Малкият брой лица с хипотиреоидизъм в групите с ТХ и наблюдаваната липса на разлика в изследваните променливи ни позволиха да изключим тиреоидната дисфункция като компрометиращ фактор.

## 7. Основни изводи

1. Честотата на ПХПТ нараства с възрастта, с пик през шесто и седмо десетилетие. Заболяването засяга по-често жени след менопауза.
2. Преобладават пациентите с асимптоматичен ПХПТ (61.1%), които се отличават с по-ниска калциемия и по-нисък костен търновър спрямо тези със симптоматичен ПХПТ.
3. Симптоматичният ПХПТ е по-чест при мъжете и във възрастта под 65 години, а асимптоматичният ПХПТ – при тези над 65 г.в.
4. Не се установява разлика в КМП и честотата на усложненията между асимптоматичния и симптоматичния ПХПТ.
5. При пациентите с ПХПТ дефицитът на витамин D е по-чест отколкото при здравите контролни лица, независимо от провежданата суплементация с холекалциферол.
6. Пациентите с ПХПТ и остеопороза са по-възрастни, с по-нисък ИТМ и по-високи нива на РТН спрямо тези без остеопороза.
7. При пациентите с ПХПТ КМП на ДР има по-голяма диагностична стойност за оценка на костното засягане спрямо другите костни зони, което се подкрепя от връзката на ниската КМП на ДР с биохимичната активност на заболяването.
8.  $\beta$ -СТХ служи като прогностичен маркер за влошено костно здраве при пациентите с ПХПТ.
9. Серумните нива на IL-17A са значимо по-високи при пациентите с ПХПТ в сравнение с контролната група и са свързани с биохимичната активност на заболяването.
10. Връзката на IL-17A с RANKL и остеокалцин потвърждава патогенетичната му роля в процесите на костно увреждане при ПХПТ.
11. По-големият обем на ПТА се свързва с по-високи нива Са и РТН, по-изразен дефицит на витамин D и по-висока костна обмяна, което обуславя и по-тежко протичане на заболяването.

12. Нормокалциемичният ПХПТ се асоциира с настъпване на усложнения в същата степен като класическия хиперкалциемичен ПХПТ.
13. По-голямата честота на остеопороза при пациентите с нормокалциемичен ПХПТ спрямо контролната група от здрави лица доказва клиничната значимост на тази форма на ПХПТ и необходимостта от проследяване на пациентите с оглед ранна превенция на усложненията.
14. Честотата на тиреоидита на Хашимото сред изследваните в проучването пациенти с ПХПТ не се различава от тази в общата популация.
15. Не се откри допълнително въздействие на автоимунното тиреоидно заболяване върху костния метаболизъм при пациентите с ПХПТ.

## 8. Приноси

### Приноси с научно-теоретичен характер:

- За първи път се извършва системен анализ на съвременните епидемиологични, биохимични и клинични характеристики на ПХПТ и неговите усложнения при голяма група пациенти, сравнени с контролна група здрави лица.
- За първи път се сравняват биохимичните характеристики и честотата на усложненията при различните форми на ПХПТ – нормокалциемичен, асимптоматичен и симптоматичен ПХПТ.
- За първи път се прави оценка на специфични костни маркери, свързани с костния метаболизъм при пациенти с ПХПТ.

### Приноси с потвърдителен и научно-приложен характер:

- За първи път се сравнява КМП при различни форми на ПХПТ в различни точки на измерване и се потвърждава клиничното значение на измерването на ДР при това заболяване.
- Потвърждава се връзката между обема на ПТА с тежестта на биохимичните нарушения и усложненията (остеопороза) на ПХПТ.
- За първи път се доказва, че честотата на остеопороза е сходна при различните форми на ПХПТ, което обуславя необходимостта от проследяване и терапевтична намеса независимо от биохимичните нарушения.
- За пръв път се изследва влиянието на тиреоидно аутоимунно заболяване – тиреоидит на Хашимото, върху костния метаболизъм при пациенти с и без ПХПТ, като не се установява пряка връзка между двете заболявания.

## 9. Библиография

1. Борисова А-М, Влахов Й. Дефицитът на витамин D е рисков фактор за синдрома на “гладните кости” след операция за първичен хиперпаратиреоидизъм. *Ендокринология*. 2019; 24(4):197-201.
2. Борисова А-М, Влахов Й, Кривошиев С, Даковска Л, Попов А, Михайлов Г, Шинков А. Честота на хиперпаратиреоидизма в българската популация – анализ на епидемиологично проучване на Българско дружество по ендокринология (БДЕ) – 2012 г. *Ендокринология*. 2019; 24(4):202-212.
3. Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тодоров Т, Свиначков Д, Касабова Л. Честота на дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамин D в българска популация  $\geq 20$ -80 години. *Ендокринология*. 2012; 17(3):122-134
4. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*. 1996; 383:787–93.
5. Abood A, Vestergaard P. Increasing incidence of primary hyperparathyroidism in Denmark. *Dan Med J*. 2013;60(2):1–5.
6. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection , progression and severity. *J Infect Public Heal*. 2020;13(10):1373–80.
7. Allendorf J, DiGorgi M, Spanknebel K, Inabnet W, Chabot J, Logerfo P. 1112 Consecutive bilateral neck explorations for primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2007;31(11):2075–80.
8. Almeida M, Han L, Bellido T, Manolagas SC, Kousteni S. Wnt proteins prevent apoptosis of both uncommitted osteoblast progenitors and differentiated osteoblast by  $\beta$ -catenin-dependent and -independent signaling cascades involving Src/ERK and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT. *J Biol Chem*. 2005;280(50):41342–51.
9. Alonso S, Ferrero E, Donat M, Martínez G, Vargas C, Hidalgo M, et al. The usefulness of high pre-operative levels of serum type I collagen bone markers for the prediction of changes in bone mineral density after parathyroidectomy. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(7):640–4.
10. Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, Maggi L, Liotta F, Mazzinghi B, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med*.

2007;204(8):1849–61.

11. Arshad MF, Mcallister J, Merchant A, Rab E, Cook J, Eastell R, et al. Urinary calcium indices in primary hyperparathyroidism (PHPT) and familial hypocalciuric hypercalcaemia (FHH): which test performs best? *Postgrad Med J*. 2021;97(1151):577–82.
12. Aslan D, Andersen MD, Gede LB, De Franca TK, Jørgensen SR, Schwarz P, et al. Mechanisms for the bone anabolic effect of parathyroid hormone treatment in humans. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012;72(1):14–22.
13. Balani DH, Ono N, Kronenberg HM. Parathyroid hormone regulates fates of murine osteoblast precursors in vivo. *J Clin Invest*. 2017;127(9):3327–38.
14. Bandeira F, Cassibba S. Hyperparathyroidism and Bone Health. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(7).
15. Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, Cassibba S, Almeida CB, Machado VCC, et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(5):553–61.
16. Belli M, Martin RM, Brescia MDG, Nascimento CP, Jr, Neto LMM, Arap SS, et al. Acute and long-term kidney function after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. 2020;15(12): e024162.
17. Bellido T, Ali AA, Gubrij I, Plotkin LI, Fu Q, O'Brien CA, et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: A novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology*. 2005;146(11):4577–83.
18. Bellido T, Ali AA, Plotkin LI, Fu Q, Gubrij I, Roberson PK, et al. Proteasomal degradation of Runx2 shortens parathyroid hormone-induced anti-apoptotic signaling in osteoblasts: A putative explanation for why intermittent administration is needed for bone anabolism. *J Biol Chem*. 2003;278(50):50259–72.
19. Ben-awadh AN, Delgado-Calle J, Tu X, Kuhlenschmidt K, Allen MR, Plotkin LI, et al. Parathyroid hormone receptor signaling induces bone resorption in the adult skeleton by directly regulating the RANKL gene in osteocytes. *Endocrinology*. 2014;155(8):2797–809.
20. Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. TH-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol*. 2007;8(4):345–50.

21. Van Bezooijen RL, Ten Dijke P, Papapoulos SE, Löwik CWGM. SOST/sclerostin, an osteocyte-derived negative regulator of bone formation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16(3):319–27.
22. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J clin Endocrinol Metab.* 2018;103:3993–4004.
23. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2018;391(10116):168–78.
24. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561–9.
25. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GEH, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2293–314.
26. Bilezikian JP, Silverberg SJ, Bandeira F, Cetani F, Chandran M, Cusano NE, et al. Management of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2391–403.
27. Bindlish V, Freeman JL, Witterick IJ, Asa SL. Correlation of biochemical parameters with single parathyroid adenoma weight and volume. *Head Neck.* 2002;24(11):1000–3.
28. Bodine PVN, Billiard J, Moran RA, Ponce-De-Leon H, McLarney S, Mangine A, et al. The Wnt antagonist secreted frizzled-related protein-1 controls osteoblast and osteocyte apoptosis. *J Cell Biochem.* 2005;96(6):1212–30.
29. Bodine PVN, Komm BS. Wnt signaling and osteoblastogenesis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2006;7(1–2):33–9.
30. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res.* 2011;26(2):229–38.
31. Boudou P, Ibrahim E, Cormier C, Sarfati E SJ. A very high incidence of low 25 hydroxy-vitamin D serum concentration in a French population of patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2006;29(6):511-5.
32. Boyanov M., Bakalov D., Karamfilova V., Gateva A., Assyov Y., Zaharieva E., et al. Primary Hyperparathyroidism – A Contemporary Picture Based on 100 Patients from the Last Decade. *Acta Medica Bulg.* 2021;XLVIII:5–12.

33. Brown EM. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(3):333–43.
34. Cassibba S, Pellegrino M, Gianotti L, Baffoni C, Baralis E, Attanasio R, et al. Silent renal stones in primary hyperparathyroidism: Prevalence and clinical features. *Endocr Pract.* 2014;20(11):1137–42.
35. Castellana M, Virili C, Palermo A, Giorgino F, Giovanella L TP. Primary hyperparathyroidism with surgical indication and negative or equivocal scintigraphy: safety and reliability of PTH washout. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(3):245–53.
36. Castellano E, Attanasio R, Boriani A, Borretta G. Clinical Presentation of Primary Hyperparathyroidism in Older Adults. *J Endocr Soc.* 2019;3(12):2305–12.
37. Castellano E, Attanasio R, Boriani A, Pellegrino M, Garino F, Gianotti L, et al. Sex difference in the clinical presentation of primary hyperparathyroidism: Influence of menopausal status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11):4148–52.
38. Castellano E, Attanasio R, Gianotti L, Cesario F, Tassone F, Borretta G. Forearm DXA increases the rate of patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism meeting surgical criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2729–32.
39. Castellano E, Benso P, Attanasio R, Boriani A, Lauro C, Borretta G, et al. Surgical Approach to Primary Hyperparathyroidism in Patients with Concomitant Thyroid Diseases: A Retrospective Single Center Study. *Int J Endocrinol.* 2020;2020: 2182539.
40. Cavalcante LBCP, Brandão CMA, Chiamolera MI, Biscolla RPM, Junior JVL, de Sá Tavares Russo P, et al. Big data-based parathyroid hormone (PTH) values emphasize need for age correction. *J Endocrinol Invest.* 2023;46(12):2525–33.
41. Cercueil JP, Jacob D, Verges B, Holtzmann P, Lerais JM, Krause D. *Eur Radiol.* 1998;8:1565-9.
42. Cetani F, Marcocci C, Torregrossa L, Pardi E. Atypical parathyroid adenomas: Challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(7):R441–64.
43. Chew F, Huang-Helinger F. Brown Tumor. *Radiologic-Pathologic*

- Conferences of the Massachusetts General Hospital. *AJR*. 1993;160:752.
44. Choi HR, Choi SH, Hong N, Rhee Y, Kim JK, Lee CR, et al. Comparisons Between Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism and Typical Primary Hyperparathyroidism. *J Korean Med Sci*. 2022;37(13):1–11.
  45. Chou SH, Vokes TJ, Ma SL, Costello M, Rosen HR, Schousboe JT. Simplified Criteria for Selecting Patients for Vertebral Fracture Assessment. *J Clin Densitom*. 2014;17(3):386–91.
  46. Chow CC, Chan WB, Li JKY, Chan NN, Chan MHM, Ko GTC, et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):581–7.
  47. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, Hesse I, Melsen F, Heickendorff L, et al. Primary hyperparathyroidism: Short-term changes in bone remodeling and bone mineral density following parathyroidectomy. *Bone*. 1999;25(2):237–44.
  48. Cipriani C, Biamonte F, Costa AG, Zhang C, Biondi P, Diacinti D, et al. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1309–15.
  49. Cipriani C, Bilezikian JP. Non-surgical management of primary hyperparathyroidism in the aging population. *Maturitas*. 2020;136:49–53.
  50. Costa-Guda J, Corrado K, Bellizzi J, Saria E, Saucier K, Guemes-aragon M, et al. Influence of Vitamin D Deficiency on Cyclin D1-Induced Parathyroid Tumorigenesis. *Endocrinology*. 2023;164(11):1–7.
  51. Cusano NE, Silverberg SJ BJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013;16(1):33–9.
  52. D’Amelio P, Sassi F, Buondonno I, Fornelli G, Spertino E, D’Amico L, et al. Treatment with intermittent PTH increases Wnt10b production by T cells in osteoporotic patients. *Osteoporos Int*. 2015;26(12):2785–91.
  53. Darbà J, Marsà A. Epidemiology and management of parathyroid gland disorders in Spain over 15 years: A retrospective multicentre analysis. *PLoS One*. 2020;15(3):1–10.
  54. Day KM, Elsayed M, Beland MD, Monchik JM. The utility of 4-dimensional computed tomography for preoperative localization of primary hyperparathyroidism in patients not localized by sestamibi or ultrasonography.

- Surg (United States). 2015;157(3):534–9.
55. De Geronimo S, Romagnoli E, Diacinti D, D’Erasmus E, Minisola S. The risk of fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(3):415–20.
  56. Denizot A, Grino M, Oliver C. Surgical management of primary hyperparathyroidism in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(9):1759–63.
  57. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D’Amour P, Shoback DM, Thakker R V. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3570–9.
  58. Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(1):129–48.
  59. Ejlsmark-Svensson H, Bislev LS, Lajlev S, Harsløf T, Rolighed L, Sikjaer T, et al. Prevalence and Risk of Vertebral Fractures in Primary Hyperparathyroidism: A Nested Case-Control Study. *J Bone Miner Res*. 2018;33(9):1657–64.
  60. Ejlsmark-Svensson H, Rolighed L, Harsløf T, Rejnmark L. Risk of fractures in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2021;32(6):1053–60.
  61. Eller-Vainicher C, Battista C, Guarnieri V, Muscarella S, Palmieri S, Salcuni AS, et al. Factors associated with vertebral fracture risk in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(3):399–406.
  62. Eller-Vainicher C, Filopanti M, Palmieri S, Ulivieri FM, Morelli V, Zhukouskaya V V., et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(2):155–62.
  63. Eller-Vainicher C, Palmieri S, Cairoli E, Goggi G, Scillitani A, Arosio M, et al. Protective Effect of Denosumab on Bone in Older Women with Primary Hyperparathyroidism. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(3):518–24.
  64. Erbil Y, Barbaros U, Yanik BT, Salmaslioğlu A, Tunaci M, Adalet I, et al. Impact of gland morphology and concomitant thyroid nodules on preoperative localization of parathyroid adenomas. *Laryngoscope*. 2006;116(4):580–5.
  65. Eufrazino C, Veras A, Bandeira F. Epidemiology of primary

- hyperparathyroidism and its non-classical manifestations in the city of Recife, Brazil. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2013;6:69–74.
66. Fan Y, Hanai J, Le PT, Bi R, Maridas D, DeMambro V, et al. Parathyroid Hormone Directs Bone Marrow Mesenchymal Cell Fate. *Cell Metab*. 2017;25:661–72.
  67. Figueroa-Vega N, Alfonso-Pérez M, Benedicto I, Sánchez-Madrid F, González-Amaro R, Marazuela M. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):953–62.
  68. Filser B, Uslar V, Weyhe D, Tabriz N. Predictors of adenoma size and location in primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Arch Surg*. 2021;406(5):1607–14.
  69. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374:145–58.
  70. Fuleihan GLH, Chakhtoura M, Cipriani C, Eastell R, Karonova T, Liu JM et al. Classical and Nonclassical Manifestations of Primary Hyperparathyroidism. 2022;37(11): 2330–50.
  71. Galvin L, Oldan JD, Bahl M, Eastwood JD, Sosa JA, Hoang JK. Parathyroid 4D CT and Scintigraphy: What Factors Contribute to Missed Parathyroid Lesions? *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2016;154(5):847–53.
  72. Gao Y, Wu X, Terauchi M, Li JY, Grassi F, Galley S, et al. T Cells Potentiate PTH-Induced Cortical Bone Loss through CD40L Signaling. *Cell Metab*. 2008 Aug 6;8(2):132–45.
  73. García-Martín A, Reyes-García R, Muñoz-Torres M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: One-year follow-up in one hundred postmenopausal women. *Endocrine*. 2012;42(3):764–6.
  74. Gatu A, Velicescu C, Grigorovici A, Danila R, Muntean V, Mogoş SJ, et al. The volume of solitary parathyroid adenoma is related to preoperative PTH and 25OH-D3, but not to Calcium levels. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 2017;13(4):441–6.
  75. Glass DA, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell*. 2005;8(5):751–64.
  76. Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the Calcium-

Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Front Horm Res.* 2018;50:1–13.

77. Gómez-Ramírez J, Gómez-Valdazo A, Luengo P, Porrero B, Osorio I, Rivas S. Comparative prospective study on the presentation of normocalcemic primary hyperparathyroidism. Is it more aggressive than the hypercalcemic form? *Am J Surg.* 2020;219(1):150–3.
78. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Brief report: Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2122–6.
79. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Hathcock MA, Melton LJ 3rd WR. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). *Bone.* 2015;73:1–7.
80. Gul K, Ozdemir D, Korukluoglu B, Ersoy PE, Aydin R, Ugras SN, et al. Preoperative and postoperative evaluation of thyroid disease in patients undergoing surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2010 Jan;16(1):7–13.
81. Guo, C.Y., Thomas, W.E., al Dehaimi, A.W., Assiri, A.M. & Eastell R. Longitudinal changes in bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(10):3487–91.
82. Haglund F, Hallström BM, Nilsson IL, Höög A, Juhlin CC, Larsson C. Inflammatory infiltrates in parathyroid tumors. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(6):445–53.
83. Han D, Trooskin S, Wang X. Prevalence of cardiovascular risk factors in male and female patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(6):548–52.
84. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *J Bone Min Res.* 2020;106(1):58–75.
85. Heaney R. The basis for the post-parathyroidectomy increase in bone mass. *J Bone Min Res.* 2002;17(2):154–7.
86. Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med.* 1980;302(4):189–93.

87. Hetrakul N, Civelek AC, Stagg CA, Udelsman R. In vitro accumulation of technetium-99m-sestamibi in human parathyroid mitochondria. *Surgery*. 2001;130(6):1011–8.
88. Hoang JK, Sung WK, Bahl M, Phillips CD. How to perform parathyroid 4D CT: Tips and traps for technique and interpretation. *Radiology*. 2014;270(1):15–24.
89. Hollowoa BR, Spencer HJ, Stack BC. Normocalcemic and Normohormonal Primary Hyperparathyroidism: Laboratory Values and End-Organ Effects. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2021;165(3):387–97.
90. Hory B, Roussanne M, Rostand S, Bourdeau A, Drüeke T GJ. Absence of response to human parathyroid hormone in athymic mice grafted with human parathyroid adenoma, hyperplasia or parathyroid cells maintained in culture. *J Endocrinol Invest*. 2000;23(5):273–9.
91. Huang JC, Sakata T, Pflieger LL, Bencsik M, Halloran BP, Bikle DD, et al. PTH Differentially Regulates Expression of RANKL and OPG. *J Bone Miner Res*. 2004 Feb;19(2):235–44.
92. Hughes P. The CARI guidelines. *Kidney stones epidemiology*. 2007;26–30.
93. Hwang SY, Kim HY. Expression of IL-17 Homologs and Their Receptors in the Synovial Cells of Rheumatoid Arthritis Patients. *Mol. Cells*. 2005;19(2):180-4.
94. Ignjatovic V, Matovic M, Vukomanovic V, Jankovic S DR. Is there a link between Hashimoto’s thyroiditis and primary hyperparathyroidism? A study of serum parathormone and anti-TPO antibodies in 2267 patients. *Hell J Nucl Med*. 2013;16:86–90.
95. Ishizuya T, Yokose S, Hori M, Noda T, Suda T, Yoshiki S, et al. Parathyroid hormone exerts disparate effects on osteoblast differentiation depending on exposure time in rat osteoblastic cells. *J Clin Invest*. 1997;99(12):2961–70.
96. Ito C, Watanabe M, Okuda N, Watanabe C, Iwatani Y. Association between the severity of Hashimoto’s disease and the functional +874A/T polymorphism in the interferon- $\gamma$  gene. *Endocr J*. 2006;53(4):473–8.
97. Kabadi U. Low 25-Hydroxyvitamin D in Primary Hyperparathyroidism: Enhanced Conversion Into 1,25-Hydroxyvitamin D May Not Be “True” Deficiency. *JBMR Plus*. 2020;4(11):1–4.

98. Kamani F, Najafi A, Mohammadi SS, Tavassoli S, Shojaei SP. Correlation of Biochemical Markers of Primary Hyperparathyroidism with Single Adenoma Weight and Volume. *Indian J Surg.* 2013;75(2):102–5.
99. Kandil E, Tufaro AP, Carson KA, Lin F, Somervell H, Farrag T, et al. Correlation of plasma 25-hydroxyvitamin D levels with severity of primary hyperparathyroidism and likelihood of parathyroid adenoma localization on sestamibi scan. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2008;134(10):1071–5.
100. Kanis JA, Harvey NC, Liu E, Vandenput L, Lorentzon M, McCloskey EV, Bouillon R, Abrahamsen B, Rejnmark L JH. Primary hyperparathyroidism and fracture probability. *Osteoporos Int.* 2023;34(3):489–99.
101. Karacan M, Usta A, Biçer S, Baktır G, Gündogan Gİ, Usta CS. Serum vitamin D levels in healthy urban population at reproductive age: effects of age, gender and season. *Cent Eur J Public Health.* 2020;28(4):306–12.
102. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev.* 2008;29(2):155–92.
103. Keller H, Kneissel M. SOST is a target gene for PTH in bone. *Bone.* 2005;37(2):148–58.
104. Kelly HR, Hamberg LM, Hunter GJ. 4D-CT for preoperative localization of abnormal parathyroid glands in patients with hyperparathyroidism: Accuracy and ability to stratify patients by unilateral versus bilateral disease in surgery-naïve and re-exploration patients. *Am J Neuroradiol.* 2014;35(1):176–81.
105. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AWC, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AYY, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3319–25.
106. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JEM, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017;28(1):1–19.
107. Khosla S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK System. 2014;142(12):5050–5.
108. Khosla S, Melton LJ, Wermers RA, Crowson CS, O’Fallon WM, Riggs BL. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: A population-based study. *J Bone Miner Res.* 1999;14(10):1700–7.

109. Kim HR, Cho ML, Kim KW, Juhn JY, Hwang SY, Yoon CH, et al. Up-regulation of IL-23p19 expression in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by IL-17 through PI3-kinase-, NF- $\kappa$ B- and p38 MAPK-dependent signalling pathways. *Rheumatology*. 2007;46(1):57–64.
110. Kim JH KN. Signaling Pathways in Osteoclast Differentiation. *Chonnam Med J*. 2016;52(1):12–7.
111. Konca Degertekin C, Turhan Iyidir O, Aktas Yılmaz B, Elbeg S, Pasaoglu OT, Pasaoglu H, et al. RANKL/Osteoprotegerin System and Bone Turnover in Hashimoto Thyroiditis. *Calcif Tissue Int*. 2016;99(4):365–72.
112. Korwar V, Yuen Chang F, Teasdale E, Suchett-Kaye I, Edwards A, Morgan J. Stepwise Approach for Parathyroid Localisation in Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2020;44(3):803–9.
113. Kovatcheva R, Vlahov J, Stoinov J, Lacoste F, Ortuno C, Zaletel K. US-guided high-intensity focused ultrasound as a promising non-invasive method for treatment of primary hyperparathyroidism. *Eur Radiol*. 2014;24(9):2052–8.
114. Kovatcheva RD, Vlahov JD, Stoinov JI ZK. Benign Solid Thyroid Nodules: US-guided High-Intensity Focused Ultrasound Ablation—Initial Clinical Outcomes. *Radiolo*. 2015;276(2):597–605.
115. Kulkarni NH, Halladay DL, Miles RR, Gilbert LM, Frolik CA, Calvin RJS, et al. Effects of parathyroid hormone on Wnt signaling pathway in bone. *J Cell Biochem*. 2005;95(6):1178–90.
116. Kutlutürk K, Otan E, Yaıci MA, Usta S, Aydın C, Ünal B. Thyroid pathologies accompanying primary hyperparathyroidism: A high rate of papillary thyroid microcarcinoma. *Turkish J Surg*. 2014;30(3):125–8.
117. Larsson K, Ljunghall S, Krusemo UB, Naessén T, Lindh E, Persson I. The risk of hip fractures in patients with primary hyperparathyroidism: a population-based cohort study with a follow-up of 19 years. *J Intern Med*. 1993;234(6):585–93.
118. Lee JH, Chung SM, Kim HS. Osteitis fibrosa cystica mistaken for malignant disease. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2013;6(2):110–3.
119. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M, Lykkeboe S, Handberg A, Steinkohl E, et al. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(5):407–17.

120. Lemos ALP, Andrade SRDL, Pontes LLH, Teixeira PMC, Bandeira E, Bandeira LC, et al. High Rate of Occult Urolithiasis in Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(5):1189–95.
121. Lewiecki EM, Miller PD. Skeletal Effects of Primary Hyperparathyroidism: Bone Mineral Density and Fracture Risk. *J Clin Densitom.* 2013;16(1):28–32.
122. Li JY, D’Amelio P, Robinson J, Walker LD, Vaccaro C, Luo T, et al. IL-17A Is Increased in Humans with Primary Hyperparathyroidism and Mediates PTH-Induced Bone Loss in Mice. *Cell Metab.* 2015;22(5):799–810.
123. Li Y, Chu N, Hu A, Gran B, Rostami A, Zhang GX. Increased IL-23p19 expression in multiple sclerosis lesions and its induction in microglia. *Brain.* 2007 Feb;130(2):490–501.
124. Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today.* 1995;16(1):34–8.
125. Liu JM, Cusano NE, Silva BC, Zhao L, He XY, Tao B, et al. Primary Hyperparathyroidism: A Tale of Two Cities Revisited-New York and Shanghai. *Bone Res.* 2013;1(2):162–9.
126. Liu M, Williams J, Kuo J, Lee JA, Silverberg SJ, Walker MD. Risk factors for vertebral fracture in primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2019;66(3):682–90.
127. Liu Y, You R, Yu N, Gong Y, Qu C, Zhang Y, et al. Increased proportions of Tc17 cells and NK cells may be risk factors for disease progression in Hashimoto’s thyroiditis. *Int Immunopharmacol.* 2016;40:332–8.
128. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: Further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3001–5.
129. De Lucia F, Minisola S, Romagnoli E, Pepe J, Cipriani C, Scillitani A, et al. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(2):123–6.
130. Lundstam K, Heck A, Godang K, Mollerup C, Baranowski M, Pernow Y, et al. Effect of Surgery Versus Observation: Skeletal 5-Year Outcomes in a Randomized Trial of Patients With Primary HPT (the SIPH Study). *J Bone Miner Res.* 2017;32(9):1907–14.

131. Ma YL, Cain RL, Halladay DL, Yang X, Zeng Q, Miles RR, et al. Catabolic Effects of Continuous Human PTH (1-38) in Vivo Is Associated with Sustained Stimulation of RANKL and Inhibition of Osteoprotegerin and Gene-Associated Bone Formation. *Endocrinology*. 2001;142(9):4047-54.
132. Makras P, Anastasilakis AD. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Metabolism*. 2018;80(5):57–65.
133. Malabu UH, Founda MA. Primary hyperparathyroidism in Saudi Arabia: a review of 46 cases. *Med J Malaysia*. 2007;62(5):394–7.
134. Marchini GS, Faria KVM, Torricelli FCM, Monga M, Srougi M, Nahas WC, et al. Sporadic primary hyperparathyroidism and stone disease: a comprehensive metabolic evaluation before and after parathyroidectomy. *BJU Int*. 2018;121(2):281–8.
135. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: Proceedings of the fourth international workshop on the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3607–18.
136. Marcocci C, Cianferotti L, Cetani F. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(5):357–68.
137. Marcus R. The role of estrogens and related compounds in the management of primary hyperparathyroidism. *J Bone Min Res*. 2002;17:146–9.
138. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections : systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583.
139. Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Evidence for a Generalized Target-Tissue Resistance to Parathyroid Hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4641–8.
140. Mazeh H, Sippel RS, Chen H. The role of gender in primary hyperparathyroidism: Same disease, different presentation. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2958–62.
141. Medas F, Erdas E, Longheu A, Gordini L, Pisano G, Nicolosi A, et al. Retrospective evaluation of the pre- and postoperative factors influencing the sensitivity of localization studies in primary hyperparathyroidism. *Int J Surg*. 2016;25:82–7.

142. Meng L, Su C, Shapses SA, Al-Dayyeni A, He Y, Wang X. Lower total 25-hydroxyvitamin D but no difference in calculated or measured free 25-hydroxyvitamin D serum levels in patients with primary hyperparathyroidism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;199:105616.
143. Mitchell DM, Ruppert K, Udupa N, Bassir F, Darakananda K, Solomon DH, et al. Temporal increases in 25 - hydroxyvitamin D in midlife women : Longitudinal results from the Study of Women’s Health Across the Nation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(1):48–57.
144. Mittendorf EA, Merlino JI MC. Post-parathyroidectomy hypocalcemia: incidence, risk factors, and management. *Am Surg.* 2004;70(2):114–9.
145. Miyaoka D, Imanishi Y, Kato E, Toi N, Nagata Y, Kurajoh M, et al. Effects of denosumab as compared with parathyroidectomy regarding calcium, renal, and bone involvement in osteoporotic patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2020;69(3):642–9.
146. Moghadam RN, Amlshahbaz AP, Namirani N, Sobhan-Ardekani M, Emami-Meybodi M, Dehghan A, et al. Comparative diagnostic performance of ultrasonography and 99mTc-Sestamibi scintigraphy for parathyroid adenoma in primary hyperparathyroidism; Systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2017;18(12):3195–200.
147. Moore EC, Berber E, Jin J, Krishnamurthy V, Shin J, Siperstein A. Calcium-creatinine clearance ratio is not helpful in differentiating primary hyperparathyroidism from familial hypercalcemic hypocalciuria: A study of 1,000 patients. *Endocr Pract.* 2018;24(11):988–94.
148. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(5):506–13.
149. Mortenson MM, Evans DB, Lee JE, Hunter GJ, Shellingerhout D, Vu T, et al. Parathyroid Exploration in the Reoperative Neck: Improved Preoperative Localization with 4D-Computed Tomography. *J Am Coll Surg.* 2008;206(5):888–95.
150. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today.* 1996;17(3):138–46.
151. Muñoz-Torres M, Manzanares Córdova R, García-Martín A, Avilés-Pérez

- MD, Nieto Serrano R, Andújar-Vera F, et al. Usefulness of Trabecular Bone Score (TBS) to Identify Bone Fragility in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2019;22(2):162–70.
152. Nanba T, Watanabe M, Inoue N, Iwatani Y. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease. *Thyroid.* 2009;19(5):495–501.
  153. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Babinsky VN, Head RA, Cranston T, et al. Mutations Affecting G-Protein Subunit  $\alpha$  11 in Hypercalcemia and Hypocalcemia. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2476–86.
  154. Nichols KJ, Tomas MB, Tronco GG, Palestro CJ. Sestamibi parathyroid scintigraphy in multigland disease. *Nucl Med Commun.* 2012;33(1):43–50.
  155. Niculescu DA, Ana C, Capatina M, Dusceac R, Caragheorgheopol A, Ghemigian A, et al. Seasonal variation of serum vitamin D levels in Romania. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1):113.
  156. O'Brien CA, Nakashima T TH. Osteocyte control of osteoclastogenesis. *Bone.* 2013;54:258–63.
  157. Odvina C V., Sakhaee K, Heller HJ, Peterson RD, Poindexter JR, Padalino PK, et al. Biochemical characterization of primary hyperparathyroidism with and without kidney stones. *Urol Res.* 2007;35(3):123–8.
  158. Ohe MN, Santos RO, Barros ER, Lage A, Kunii IS, Abrahão M, 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 J Med Biol Res.* 2005;38(9):1383–7.
  159. Oliveira UEM, Ohe MN, Santos RO, Cervantes O, Abrahão M, Lazaretti-Castro M, et al. Analysis of the diagnostic presentation profile, parathyroidectomy indication and bone mineral density follow-up of Brazilian patients with primary hyperparathyroidism. *Brazilian J Med Biol Res.* 2007;40(4):519–26.
  160. Orr-Walker, B.J., Evans, M.C., Clearwater, J.M., Horne, A., Grey, A.B. & Reid IR. Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism: four-year follow-up and comparison with healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2000;160:2161–6.
  161. Özbey N, Erbil Y, Ademoğlu E, Özarmağan S, Barbaros U, Bozbora A.

- Correlations between vitamin D status and biochemical/clinical and pathological parameters in primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2006;30(3):321–6.
162. Pacifici R. T cells: critical bone regulators in health and disease. *Bone.* 2010;47:461–71.
  163. Palermo A, Jacques R, Gossiel F, Reid DM, Roux C, Felsenberg D, et al. Normocalcaemic hypoparathyroidism: Prevalence and effect on bone status in older women. the OPUS study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(6):816–23.
  164. Pappu R, Jabbour SA, Regianto AM, Reginato AJ. Musculoskeletal manifestations of primary hyperparathyroidism. *Clin Rheumatol [Internet].* 2016;35(12):3081–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-016-3450-3>
  165. Parisien M, Cosman F, Mellish RWE, Schnitzer M, Nieves J, Silverberg SJ, et al. Bone structure in postmenopausal hyperparathyroid, osteoporotic, and normal women. *J Bone Miner Res.* 1995;10(9):1393–9.
  166. Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ, Hosking DJ. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: A 2-year study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(10):4482–9.
  167. Paruk IM, Esterhuizen TM, Maharaj S, Pirie FJ, Motala AA. Characteristics, management and outcome of primary hyperparathyroidism in South Africa: A single-centre experience. *Postgrad Med J.* 2013;89(1057):626–31.
  168. Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M, Scarsbrook AF. Clinical utility of ultrasound and 99mTc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol.* 2010;65(4):278–87.
  169. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):135–41.
  170. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg.* 2006;191(3):418–23.
  171. Piccardo A, Bottoni G, Boccalatte LA, Camponovo C, Musumeci M, Bacigalupo L, et al. Head-to-head comparison among 18F-choline PET/CT, 4D contrast-enhanced CT, and 18F-choline PET/4D contrast-enhanced CT in the detection of hyperfunctioning parathyroid glands: a systematic review and

- meta-analysis. *Endocrine*. 2021;74(2):404–12.
172. Qin L, Qiu P, Wang L, Li X, Swarthout JT, Soteropoulos P, et al. Gene expression profiles and transcription factors involved in parathyroid hormone signaling in osteoblasts revealed by microarray and bioinformatics. *J Biol Chem*. 2003;278(22):19723–31.
  173. Qin Q, Liu P, Liu L, Wang R, Yan N, Yang J, et al. The increased but non-predominant expression of Th17- and Th1-specific cytokines in hashimoto's thyroiditis but not in graves' disease. *Brazilian J Med Biol Res*. 2012;45(12):1202–8.
  174. Raef H, Ingemansson S, Sobhi S, Sultan A, Ahmed M, Chaudhry M. The effect of vitamin D status on the severity of bone disease and on the other features of primary hyperparathyroidism (pHPT) in a vitamin D deficient region. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(9):807–12.
  175. Randhawa PS, Mace AD, Nouraei SAR, Stearns MP. Primary hyperparathyroidism: Do perioperative biochemical variables correlate with parathyroid adenoma weight or volume? *Clin Otolaryngol*. 2007;32(3):179–84.
  176. Rao SD, Frame B, Miller MJ, Kleerekoper M, Block MA PA. Hyperparathyroidism following head and neck irradiation. *Arch Intern Med*. 1980;140:205–7.
  177. Rao SD, Miragaya J, Parikh N, Honasoge M, Springer K, Van Harn M, et al. Effect of vitamin D nutrition on disease indices in patients with primary hyperparathyroidism. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;201:105695.
  178. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2377–85.
  179. Renaud C, Morera J, Pascal P, Rame JP, Heutte N, Aide N, et al. Dual-Phase 99m Tc Sestamibi Scintigraphy With Neck and Thorax SPECT/CT in Primary Hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med*. 2012;37(3):223–8.
  180. Richert L, Trombetti A, Herrmann FR, Triponez F, Meier C, Robert JH, et al. Age and gender distribution of primary hyperparathyroidism and incidence of surgical treatment in a European country with a particularly high life expectancy. *Swiss Med Wkly*. 2009;139(27–28):400–4.
  181. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde

- L, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: A randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):1072–80.
182. Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, Castro C, Angelozzi M, Scarpiello A, et al. “Trabecular Bone Score” (TBS): An indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Bone.* 2013;53(1):154–9.
183. Rossini M, Gatti D, Isaia G, Sartori L, Braga V, Adami S. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2001;16(1):113–9.
184. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3462–70.
185. Rubin MR, Lee KH, McMahon DJ, Silverberg SJ. Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1174–8.
186. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2005;132(3):359–72.
187. Ryan S, Courtney D, Timon C. Co-existent thyroid disease in patients treated for primary hyperparathyroidism: implications for clinical management. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2015 Feb 1;272(2):419–23.
188. Salgame P, Abrams JS, Clayberger C, Goldstein H, Convit J et al. Differing lymphokine profiles of functional subsets of human CD4 and CD8 T cell clones. *Science (80- ).* 1991;254:279–82.
189. Schini M, Jacques RM, Oakes E, Peel NF, Walsh JS ER. Normocalcemic Hyperparathyroidism: Study of its Prevalence and Natural History. *J clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):e1171-e1186.
190. Schnoke M, Midura S MR. Parathyroid hormone suppresses osteoblast apoptosis by augmenting DNA repair. *Bone.* 2009;45(3):590–602.
191. Seib CD, Meng T, Suh I, Harris AHS, Covinsky KE, Shoback DM, Trickey AW, Kebebew E TM. Risk of Fracture Among Older Adults with Primary Hyperparathyroidism Receiving Parathyroidectomy vs Nonoperative Management. *JAMA Intern Med.* 2022;182(1):10-18.

192. Selvi F, Cakarar S, Tanakol R, Guler SD, Keskin C. Brown tumour of the maxilla and mandible: A rare complication of tertiary hyperparathyroidism. *Dentomaxillofacial Radiol.* 2009;38(1):53–8.
193. Sepahdari AR, Bahl M, Harari A, Kim HJ, Yeh MW, Hoang JK. Predictors of Multigland Disease in Primary Hyperparathyroidism: A Scoring System with 4D-CT Imaging and Biochemical Markers. *Am J Neuroradiol.* 2015;36(5):987–92.
194. Shah VN, Bhadada SK, Bhansali A, Behera A, Mittal BR. Changes in clinical & biochemical presentations of primary hyperparathyroidism in India over a period of 20 years. *Indian J Med Res.* 2014;139:694–9.
195. Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, Sudhakar Rao D. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: A meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(6):797–803.
196. Shao S, He F, Yang Y, Yuan G, Zhang M, Yu X. Th17 cells in type 1 diabetes. *Cellular Immunology.* 2012;280:16–21.
197. Sharretts JM, Simonds WF. Clinical and molecular genetics of parathyroid neoplasms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet].* 2010;24(3):491–502.
198. Shinkov A, Borissova AM, Vlahov J, Dakovska L, Blajeva E. Male gender differences in the thyroid ultrasound features, thyroid peroxidase antibodies and thyroid hormone levels: A large population-based study. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(3):269–76.
199. Shinkov AD, Borissova AMI, Kovatcheva RD, Atanassova IB, Vlahov JD, Dakovska LN. Age and menopausal status affect osteoprotegerin and osteocalcin levels in women differently, irrespective of thyroid function. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2014;7:19–24.
200. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCary LC, Guo MD, Peacock M. The Calcimimetic Cinacalcet Normalizes Serum Calcium in Subjects with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5644–9.
201. Silva BC, Boutroy S, Zhang C, McMahan DJ, Zhou B, Wang J, et al. Trabecular bone score (TBS)-A novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism. *J*

- Clin Endocrinol Metab. 2013;98(5):1963–70.
202. Silva BC, Costa AG, Cusano NE, Kousteni S, Bilezikian JP. Catabolic and anabolic actions of parathyroid hormone on the skeleton. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(10):801–10.
  203. Silverberg SJ, Locker FG BJ. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J clin Endocrinol Metab.* 1996;81(11):4007–12.
  204. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, Cusano NE, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3580–94.
  205. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-Year Prospective Study of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery. *N Engl J Med.* 1999;341(17):1249–55.
  206. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 1989;4(3):283–91.
  207. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997;89(2):309–19.
  208. Šiprová H, Fryšák Z, Souček M. Primary Hyperparathyroidism, With a Focus on Management of the Normocalcemic Form: To Treat or Not To Treat? *Endocr Pract.* 2016;22(3):294–301.
  209. Smit MA, Van Kinschot CMJ, Van Der Linden J, Van Noord C, Kos S. Clinical Guidelines and PTH Measurement: Does Assay238 Generation Matter? *Endocr Rev.* 2019;40(6):1468–80.
  210. Song A, Zhao H, Yang Y, Liu S, Nie M, Wang O, et al. Safety and efficacy of common vitamin D supplementation in primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D deficiency and insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(8):1667–77.
  211. Springhurst FR., Demay MB. KH. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: *Williams Textbook of Endocrinology Vol.1.* 2017;25:153–65.
  212. Stack BC, Bimston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, Orloff LA, et al.

American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology disease state clinical review: Postoperative hypoparathyroidism - Definitions and management. *Endocr Pract.* 2015;21(6):674–85.

213. Stein EM, Silva BC, Boutroy S, Zhou B, Wang J, Udesky J, et al. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2013;28(5):1029–40.
214. Steiniche T, Christiansen P, Vesterby A, Ullerup R, Hesselso I, Mosekilde LE, et al. Primary hyperparathyroidism: Bone structure, balance, and remodeling before and 3 years after surgical treatment. *Bone.* 2000;26(5):535–43.
215. Stern S, Mizrahi A, Strenov Y, Knaanie A, Benbassat C, Shpitzer T, et al. Parathyroid adenoma: a comprehensive biochemical and histological correlative study. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(2):381–6.
216. Stewart ZA, Blackford A, Somervell H, Friedman K, Garrett-Mayer E, Dackiw APB, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is a risk factor for symptoms of postoperative hypocalcemia and secondary hyperparathyroidism after minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery.* 2005;138(6):1018–26.
217. Stratigis S, Stylianou K, Mamalaki E, Perakis K, Vardaki E, Tzenakis N, et al. Percutaneous ethanol injection therapy: A surgery-sparing treatment for primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Oct;69(4):542–8.
218. Sukan A, Reyhan M, Aydin M, Yapar AF, Sert Y, Canpolat T, et al. Preoperative evaluation of hyperparathyroidism: The role of dual-phase parathyroid scintigraphy and ultrasound imaging. *Ann Nucl Med.* 2008;22(2):123–31.
219. Szymczak J, Bohdanowicz-Pawlak A. Osteoprotegerin, RANKL, and bone turnover in primary hyperparathyroidism: The effect of parathyroidectomy and treatment with alendronate. *Horm Metab Res.* 2013;45(10):759–64.
220. Tamura Y, Araki A, Chiba Y, Mori S, Hosoi T, Horiuchi T. Remarkable increase in lumbar spine bone mineral density and amelioration in biochemical markers of bone turnover after parathyroidectomy in elderly patients with primary hyperparathyroidism: A 5-year follow-up study. *J Bone Miner Metab.* 2007;25(4):226–31.
221. Tawfeek H, Bedi B, Li JY, Adams J, Kobayashi T, Weitzmann MN, et al. Disruption of PTH receptor 1 in t cells protects against PTH-induced bone loss.

PLoS One. 2010;5(8).

222. Terauchi M, Li JY, Bedi B, Baek KH, Tawfeek H, Galley S, et al. T Lymphocytes Amplify the Anabolic Activity of Parathyroid Hormone through Wnt10b Signaling. *Cell Metab.* 2009;10(3):229–40.
223. Tezcan ME, Temizkan S, Ozal ST, Gul D, Aydin K, Ozderya A, et al. Evaluation of acute and chronic MRI features of sacroiliitis in asymptomatic primary hyperparathyroid patients. *Clin Rheumatol.* 2016;35(11):2777–82.
224. Tezelman S, Rodriguez JM, Shen W, Siperstein AE, Duh QY CO. Primary hyperparathyroidism in patients who have received radiation therapy and in patients who have not received radiation therapy. *J Am Coll Surg.* 1995;180:81–7.
225. Thomas DC, Roman SA, Sosa JA. Parathyroidectomy in the elderly: Analysis of 7313 patients. *J Surg Res.* 2011 Oct;170(2):240–6.
226. Thorsen K, Kristoffersson AO, Lorentzon RP. Changes in bone mass and serum markers of bone metabolism after parathyroidectomy. *Surgery.* 1997;122(5):882–7.
227. Tordjman KM, Greenman Y, Osher E, Shenkerman G, Stern N. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 2004;117(11):861–3.
228. Trehan N, Afonso L, Levy PD. Vitamin D Deficiency, Supplementation, and Cardiovascular Health. 2017;16(3):109–18.
229. Tuna MM, Çalışkan M, Ünal M, Demirci T, Doğan BA, Küçükler K, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 2016;34(3):331–5.
230. Udelsman R. Six Hundred Fifty-Six Consecutive Explorations for Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2002;235(5):665-72.
231. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, Duh QY, Miccoli P, Niederle B, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3595–606.
232. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary

- hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2011;253(3):585–91.
233. Vaizey CJ, Ali M, Gilbert JM. Chronic parathyroiditis associated with primary hyperplastic hyperparathyroidism. *J R Soc Med.* 1997;90(6):336–7.
234. Valdemarsson S, Lindergård B, Tibblin B S, Bergenfelz A. Increased biochemical markers of bone formation and resorption in primary hyperparathyroidism with special reference to patients with mild disease. *J Intern Med.* 1998;243(2):115–22.
235. Vattimo A, Bertelli P, Cintorino M, Burrioni L, Volterrani D, Vella A, et al. Hurthle cell tumor dwelling in hot thyroid nodules: Preoperative detection with technetium-99m-MIBI dual-phase scintigraphy. *J Nucl Med.* 1998;39(5):822–5.
236. Vestergaard P. Current pharmacological options for the management of primary hyperparathyroidism. *Drugs.* 2006;66(17):2189–211.
237. Vestergaard P. Primary hyperparathyroidism and nephrolithiasis. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015;76(2):116–9.
238. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *Br Med J.* 2000;321(7261):598–602.
239. Walker MD, Cong E, Lee JA, Kepley A, Zhang C, McMahon DJ. Low vitamin D levels have become less common in primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int.* 2015;26(12):2837–43.
240. Walker MD, Cong E, Lee JA, Kepley A, Zhang C, McMahon DJ, et al. Vitamin D in primary hyperparathyroidism: Effects on clinical, biochemical, and densitometric presentation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3443–51.
241. Walker MD, Nickolas T, Kepley A, Lee JA, Zhang C, McMahon DJ, et al. Predictors of renal function in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1885–95.
242. Walker RP, Oslapas R, Ernst K, Hessel P, Nayyar R, Lawrence AM, Paloyan E. Hyperparathyroidism induced by hypothyroidism. *Laryngoscope.* 1993;103(3):263–8.
243. Walker RP, Kazuko E, Gopalsami C, Bassali J, Lawrence AM, Paloyan E. Hyperparathyroidism associated with a chronic hypothyroid state.

- Laryngoscope. 1997;107(7):903–9.
244. Wang X, Sheng Z, Meng L, Su C, Trooskin S, Shapses SA. 25-hydroxyvitamin D and Vitamin D binding protein levels in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:1–6.
  245. Whitman J, Allen IE, Bergsland EK, Suh I, Hope TA. Assessment and Comparison of 18F-Fluorocholine PET and 99mTc-Sestamibi Scans in Identifying Parathyroid Adenomas: A Metaanalysis. *J Nucl Med*. 2021;62(9):1285–91.
  246. Wilson RJ, Sudhaker Rao D, Ellis B, Kleerekoper M, Parfitt AM. Mild asymptomatic primary hyperparathyroidism is not a risk factor for vertebral fractures. *Ann Intern Med*. 1988;109(12):959–62.
  247. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):1–22.
  248. Xue J, Liu Y, Ji T, Zhao A, Liang Y, Deng H, et al. Comparison between technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy and ultrasound in the diagnosis of parathyroid adenoma and parathyroid hyperplasia. *Nucl Med Commun*. 2018;39(12):1129–37.
  249. Yadav SK, Johri G, Mishra SK, Bichoo RA, Jha CK, Kintu-Luwaga R. Primary hyperparathyroidism in developing world: A systematic review on the changing clinical profile of the disease. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64(2):105–10.
  250. Yankova I., Shinkov A., Kovatcheva R. Evaluation of the Early Results of Percutaneous Ethanol Ablation in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Acta Med Bulg*. 2022;49(1):5–11.
  251. Yazdani A, Khalili N, Siavash M, Shemian A, Goharian A, Karimifar M, et al. Ultrasound-guided ethanol injection for the treatment of parathyroid adenoma: A prospective self-controlled study. *J Res Med Sci*. 2020;25(1):93.
  252. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, Nishimoto S, In-Lu Amy Liu, Harari A, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1122–9.
  253. Yeh R, Tay YKD, Tabacco G, Dercle L, Kuo JH, Bandeira L, et al. Diagnostic

performance of 4D CT and sestamibi SPECT/CT in localizing parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism. *Radiology*. 2019;291(2):469–76.

254. Young VVN, Osborne KM, Fleming MM, Flynn MB, Goldstein RE, Bumpous JM. Parathyroidectomy in the elderly population: Does age really matter? *Laryngoscope*. 2010;120(2):247–52.
255. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(4):485–93.
256. Zanchetta JR, Bogado CE. Raloxifene reverses bone loss in postmenopausal women with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2001;16(1):189–90.

## **10. Публикации, свързани с дисертационния труд**

1. **Yankova I.**, Shinkov A., Kovatcheva R. Changes in Bone Metabolism and Structure in Primary Hyperparathyroidism. *Acta Med. Bulg.* 2020;47(4):75-80.
2. **Yankova I.**, Shinkov A., Kovatcheva R. Evaluation of the Early Results of Percutaneous Ethanol Ablation in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Acta Med. Bulg.* 2022;49(1):5-11.
3. **Yankova I.**, Shinkov A, Kirilov G, Kovatcheva R. Co-existing Hashimoto's Thyroiditis Does not Affect Bone Metabolism in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2023 Apr-Jun;19(2):187-194. doi: 10.4183/aeb.2023.187. **IF 1.1**
4. Ralchev NR, Markovski AM, **Yankova IA**, Manoylov IK, Doytchinova IA, Mihaylova NM, Shinkov AD, Tchorbanov AI. Selective Silencing of Disease-Associated B Lymphocytes from Hashimoto's Thyroiditis Patients by Chimeric Protein Molecules. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 1;23(23):15083. doi: 10.3390/ijms232315083. **IF 5.6**

## 11. Участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд

### Български

1. **И. Янкова**, Г. Иванова, А. Шинков, Р. Ковачева. *«Автоимунен тиреоидит при пациенти с първичен хиперпаратиреоидизъм»*. Втори научен симпозиум с международно участие на Българското сдружение тиреоидея и паратиреоидея, 22–23 Март 2019, София.
2. **И. Янкова**, А. Шинков, Р. Ковачева, Г. Иванова, Р. Иванова. *«Диагностични проблеми при първичен хиперпаратиреоидизъм в съчетание със заболяване на щитовидната жлеза»*. XXII Национален конгрес по ултразвук в медицината, 12-15 Септември 2019, к.к. Златни пясъци.
3. **И. Янкова**, А. Шинков, Р. Иванова, Р. Ковачева. *«Остеолитични лезии – рядка клинична изява при пациенти с първичен хиперпаратиреоидизъм»*. Трети специализиран научен симпозиум на Българското сдружение тиреоидея и паратиреоидея, 19-20 Юни 2020, София.
4. **И. Янкова**, А. Шинков, Р. Ковачева. *«Диференциална диагноза на туморна формация в шийната област – клиничен случай»*. XXIII Национален конгрес по ултразвук в медицината, 10–12 Септември 2020, София.
5. **И. Янкова**, А. Шинков, Р. Ковачева. *«Оценка на ранните ефекти от перкутанното алкохолно склерозиране при пациенти с първичен хиперпаратиреоидизъм»*. XXIV Национален конгрес по ултразвук в медицината, 16-18 Септември 2021, Пловдив.

6. **И. Янкова**, А. Шинков, Р. Ковачева. *«Ранни резултати от перкутанното алкохолно склерозиране при пациенти с първичен хиперпаратиреоидизъм»*. Четвърти специализиран научен симпозиум на Българското сдружение тиреоидея и паратиреоидея, 03-04 Юни 2022, София.
7. **И. Янкова**, А. Шинков, Р. Ковачева. *«Честота на ниска костна минерална плътност при пациенти с първичен хиперпаратиреоидизъм»*. Втори интердисциплинарен ревматологичен форум, 24-26 юни 2022 г., Бургас.
8. **И. Янкова**, Д. Петрова, И. Димитрова, А. Шинков, Г. Ганчев, Р. Иванова, Р. Ковачева. *«Костно увреждане при хроничен хиперпаратиреоидизъм – клиничен случай»*. Пети специализиран научен симпозиум на Българското сдружение тиреоидея и паратиреоидея, 31 Март - 01 Април 2023, София.
9. **И. Янкова**, А. Шинков, Р. Ковачева. *«Костна минерална плътност след лечение на първичен хиперпаратиреоидизъм – клинични случаи от практиката»*. Летни ревматологични дни 2023 на Българско медицинско дружество по остеопороза, остеоартроза и други ревматични заболявания, 30 юни – 2 юли 2023, Правец.
10. **И. Янкова**, Л. Лилова, Д. Петрова, И. Димитрова, М. Стойнова, А. Шинков, Р. Ковачева. *«Особености в ехографската структура на паратиреоидните тумори»*. XXVI Национален конгрес по ултразвук в медицината, 15-17 Септември 2023, София.
11. **И. Янкова**, А. Шинков, Р. Ковачева. *«Костна минерална плътност при пациенти с първичен хиперпаратиреоидизъм»*. XII Национален конгрес по Ендокринология, 12-14 Октомври 2023, Пловдив.

## Международни

1. **Yankova I.**, Ivanova G., Shinkov A., Kovatcheva R. *Comparison of calcium-phosphate metabolism in female patients with primary hyperparathyroidism. 42nd Annual Meeting of The European Thyroid Association, 7–10 September 2019, Budapest, Hungary.*
2. **Yankova I.**, Ivanova G., Shinkov A., Kovatcheva R. *Correlation between parathyroid adenoma volume and markers of calcium-phosphate metabolism in patients with primary hyperparathyroidism. 23rd European Congress of Endocrinology, 22–26 May 2021, on-line.*
3. **I. Yankova**, G. Ivanova, A. Shinkov, G. Kirilov, R. Kovatcheva. *Comparison of IL-17A Levels and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with and without Primary Hyperparathyroidism. WCO-IOF-ESCEO VIRTUAL 2021.*
4. **Yankova I.**, Shinkov A., Kovatcheva R. *Changes in Bone Metabolism in Patients with Primary Hyperparathyroidism. Early Stage Researchers Retreat (Alliance4Life), 23-24 January 2023, Vilnius, Lithuania.*

## 12. Научни проекти, свързани с дисертационния труд

1. „Промени в някои маркери на костния метаболизъм при първичен хиперпаратиреоидизъм и автоимунен тиреоидит на Хашимото“, **конкурс „Млад изследовател - 2020“** към МУ София, **с водещ изследовател д-р И. Янкова**. Договор №Д-88/24.06.2020.
2. „Сравнение на фактори на костния обмен при лица с първичен хиперпаратиреоидизъм с и без автоимунен тиреоидит“, **Грант – 2019** към МУ-София, с водещ изследовател доц. А. Шинков. Договор № Д-114/23.04.2019.
3. „Промени в костната минерална плътност при първичен хиперпаратиреоидизъм и автоимунен тиреоидит на Хашимото“, **Грант - 2021** към МУ-София, с водещ изследовател проф. Р. Ковачева. Договор № Д-121/04.06.2021.
4. „Селективно потискане на патологични В и Т лимфоцити с помощта на химерни молекули при модел на тиреоидит на Хашимото в хуманизиране NSG мишки“, **конкурс за финансиране на фундаментални научни изследвания 2019 г.** към МОН, с водещ изследовател доц. А. Шинков. Договор № КП-06-ПН33/22 от 2019 г.