

Ο μεταβολισμός της γλυκόζης στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και η επίδραση της παραθυρεοειδεκτομής: Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Β. Αντωνοπούλου
Ε. Μάνθου
Κ. Κώτσα

Περίληψη

Εισαγωγή: Η υπερασβεστιαμία που συνοδεύεται από απρόσφορη έκκριση παραθορμόνης αποτελεί τη συχνότερη βιοχημική εκδήλωση του Πρωτοπαθούς Υπερπαραθυρεοειδισμού (ΠΥΠΘ). Ο ΠΥΠΘ με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου ονομάζεται νορμασβεστιαμικός ΠΥΠΘ, ενώ άλλες αιτίες αύξησης της παραθορμόνης θα πρέπει να έχουν αποκλειστεί. Εκτός από τις κλασικές εκδηλώσεις και επιπλοκές, ο ΠΥΠΘ έχει συσχετιστεί με εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα, διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης και σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ). Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση της σχέσης του ΠΥΠΘ και της παραθυρεοειδεκτομής με τις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης.

Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στο Pubmed σχετικά με τον μεταβολισμό της γλυκόζης στον ΠΥΠΘ και τον ρόλο της παραθυρεοειδεκτομής. Εξαιρέθηκαν τα case reports.

Αποτελέσματα: Ο επιπολασμός του ΣΔ στους ασθενείς με ΠΥΠΘ κυμαίνεται από 7%-22%, ενώ υψηλό ποσοστό ασθενών με ΠΥΠΘ εμφανίζει διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη και αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με τον ρόλο της παραθυρεοειδεκτομής είναι αντικρουόμενα. Κάποιες μελέτες έδειξαν βελτίωση στο γλυκαιμικό προφίλ και άλλες καμία μεταβολή. Επιπλέον, η μέση ημερήσια διακύμανση της κορτιζόλης μειώθηκε, ενώ η ινκρετινική απάντηση (GLP-1) αυξήθηκε μετά την παραθυρεοειδεκτομή. Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η παραθορμόνη μπορεί να σχετίζεται με διαταραχές στην έκκριση της ινσουλίνης, καθώς και με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη. Άλλες μελέτες αναδεικνύουν επιπλέον τη συμμετοχή του ασβεστίου και του φωσφόρου στον μεταβολισμό της γλυκόζης, ενώ τα χαμηλά επίπεδα 25OHD που συχνά συνυπάρχουν στον ΠΥΠΘ συμβάλλουν πιθανώς στις διαταραχές έκκρισης ινσουλίνης και στην αντίσταση στην ινσουλίνη.

Συμπεράσματα: Οι ασθενείς με ΠΥΠΘ εμφανίζουν διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Ωστόσο, η επίδραση της παραθυρεοειδεκτομής σε αυτές τις διαταραχές δεν έχει τεκμηριωθεί. Η απουσία τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών, ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων και η χρήση διαφορετικών εργαλείων αξιολόγησης του μεταβολισμού της γλυκόζης πιθανώς ευθύνονται για την ανομοιογένεια των αποτελεσμάτων.

**Τμήμα Ενδοκρινολογίας και
Μεταβολισμού,
Διαβητολογικό Κέντρο,
Α΄ Παθολογική Κλινική,
ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός (ΠΥΠΘ) αποτελεί μία συχνή ενδοκρινική νόσο, η οποία χαρακτηρίζεται από απρόσφορη έκκριση παραθυρομόνης με αποτέλεσμα την αύξηση του ασβεστίου στο αίμα. Κυριότερο αίτιο ΠΥΠΘ αποτελεί το αδένωμα παραθυρεοειδούς (~ 80%) ακολουθούμενο σε συχνότητα από την υπερπλασία των παραθυρεοειδών αδένων (15%-20%).¹

Τις τελευταίες δεκαετίες ο επιπολασμός της νόσου, ιδιαίτερα στον δυτικό κόσμο, έχει αυξηθεί. Επιπρόσθετα, η διάγνωση του ΠΥΠΘ γίνεται σε προωμότερα στάδια, κυρίως λόγω της αύξησης της συχνότητας μέτρησης του ασβεστίου αίματος στον έλεγχο ρουτίνας. Συνεπώς, συχνά η νόσος είναι ασυμπτωματική και δεν παρουσιάζεται με τις τυπικές κλινικές εκδηλώσεις από τα οστά και τους νεφρούς, αλλά με άτυπη κλινική εικόνα.² Οι μη τυπικές εκδηλώσεις του ΠΥΠΘ αφορούν κυρίως στο καρδιαγγειακό σύστημα ή σχετίζονται με νευρογνωστικές διαταραχές.^{1,2} Μια ακόμη σχέση που έχει παρατηρηθεί εδώ και δεκαετίες είναι αυτή του ΠΥΠΘ με τον σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ).³⁻⁵ Παρ' όλο που υπάρχουν ενδείξεις ότι ο ΠΥΠΘ συνδέεται με τον ΣΔ και την αντίσταση στην ινσουλίνη, τα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με τον υποκείμενο μηχανισμό, αλλά και με την επίδραση της παραθυρεοειδεκτομής δεν είναι ξεκάθαρα, καθιστώντας αυτή τη σχέση περίπλοκη με πολλά αναπάντητα ερωτήματα.⁶⁻⁹

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της σχέσης του ΠΥΠΘ και της παραθυρεοειδεκτομής με τις διαταραχές στην ομοιοστασία της γλυκόζης μέσα από δεδομένα που έχουν δημοσιευτεί σε κλινικές και πειραματικές μελέτες.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση μελετών στη βάση δεδομένων Pubmed που διερευνούσαν τη σχέση του ΠΥΠΘ με τον ΣΔ, τον μεταβολισμό της γλυκόζης και την αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς και τον ρόλο της παραθυρεοειδεκτομής, χρησιμοποιώντας τους όρους “Primary Hyperparathyroidism” AND “Diabetes Mellitus” or “prediabetes” or “glucose metabolism” or “insulin resistance/ secretion”. Επιπλέον, αναζητήθηκαν και οι όροι “Primary Hyperparathyroidism” AND “glucagon”, “cortisol” OR “incretins”. Επιλέχθηκαν μόνο μελέτες γραμμένες στην αγγλική γλώσσα. Μετά την ανάγνωση των περιλήψεων επιλέχθηκαν μελέτες κοόρτης προοπτικές

ή αναδρομικές, ασθενών μαρτύρων, μελέτες πριν και μετά την παρέμβαση (comparative studies) και τυχαιοποιημένες μελέτες, οι οποίες αναγνώστηκαν στο σύνολό τους για να διαπιστωθεί η καταλληλότητά τους για να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Αναφορές περιπτώσεων (case reports), ανασκοπήσεις και επιστολές ή άρθρα σε άλλη γλώσσα πέραν της αγγλικής αποκλείστηκαν από την ανασκόπηση.

Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της ανασκόπησης ήταν ο επιπολασμός ΣΔ ή αντίστασης στην ινσουλίνη σε ασθενείς με ΠΥΠΘ και η μεταβολή τους μετά την παραθυρεοειδεκτομή. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η σχέση του ΠΥΠΘ και της παραθυρεοειδεκτομής με την παρουσία διαταραχής στους ενδοκρινικούς μηχανισμούς και στα παθοφυσιολογικά μονοπάτια που ρυθμίζουν την ομοιοστασία της γλυκόζης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Επιδημιολογία. Ο επιπολασμός του ΣΔ σε ασθενείς με ΠΥΠΘ κυμαίνεται από 7%-22%, σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία.^{7,10-14} Αναδρομική μελέτη με 441 ασθενείς που χειρουργήθηκαν για ΠΥΠΘ έδειξε ότι το 8,2% (36 ασθενείς) έπασχε από ΣΔ, ποσοστό 3 φορές μεγαλύτερο σε σχέση με τον επιπολασμό του ΣΔ σε υγιή πληθυσμό αντίστοιχης ηλικίας.⁷ Η μέση ηλικία των ασθενών με ΠΥΠΘ που συμμετείχαν στη μελέτη τη στιγμή της χειρουργικής αντιμετώπισης ήταν 57,8±12,9 έτη. Η ηλικία όλων (πλην ενός) των ασθενών με ΣΔ ήταν άνω των 45 ετών. 17% λάμβανε ινσουλίνη, 44% αντιδιαβητικά δισκία, ενώ 39% ακολουθούσε δίαιτα. Ο επιπολασμός του ΣΔ στον παραπάνω πληθυσμό ήταν συγκρίσιμος με τον επιπολασμό του ΣΔ σε πληθυσμό 22.037 ανθρώπων που δημοσιεύτηκε σε μία πρόσφατη μελέτη.^{7,15} Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα σε μια σειρά 205 ασθενών από το Ηνωμένο Βασίλειο με ΠΥΠΘ, όπου το 7,8% του πληθυσμού είχε ΣΔ.¹¹ Στη συγκεκριμένη μελέτη από τους 16 ασθενείς με ΣΔ, οι 8 είχαν γνωστό ιστορικό, ενώ στους υπόλοιπους ο ΣΔ ανευρέθηκε κατά τη διάγνωση του ΠΥΠΘ ή μετέπειτα κατά την παρακολούθησή τους. Όλοι οι ασθενείς με ΣΔ ήταν άνω των 40 ετών και 3 από αυτούς αντιμετωπίστηκαν με ινσουλίνη. Η σύγκριση του επιπολασμού του ΣΔ έγινε με ομάδα ελέγχου μιας σειράς 200 ασθενών χωρίς ΠΥΠΘ που παρακολουθούνταν στο ίδιο νοσοκομείο για άλλους λόγους, καθώς και ομάδες αντιστοιχισμένες ως προς το φύλο και την ηλικία

από μελέτες πληθυσμών σε πόλεις της Αγγλίας (Οξφόρδη, Πουλ, Southall και Κόβεντρι). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ποσοστό των ασθενών με ΣΔ ήταν μεγαλύτερο στη σειρά ασθενών με ΠΥΠΘ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αλλά και συγκριτικά με τις αντίστοιχες πληθυσμιακές ομάδες των 3 πόλεων της Αγγλίας (Οξφόρδη, Πουλ, Southall). Οι παραπάνω μελέτες δεν διαχωρίζουν τον επιπολασμό ανάλογα με τον τύπο του ΣΔ. Η επιδημιολογική μελέτη των Cardenas και συν. εξέτασε τον επιπολασμό του ΣΔ τύπου 2 στους ασθενείς με ΠΥΠΘ και έδειξε ότι ήταν σημαντικά μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο επιπολασμό στον γενικό πληθυσμό του Michigan (15,9% vs 7,8% αντίστοιχα, $p < 0,001$).¹² Μετά από την ηλικιακή διαστρωμάτωση, τα αποτελέσματα παρέμειναν σημαντικά μόνο στους ηλικιωμένους. Στον πληθυσμό της μελέτης, το ποσοστό των ηλικιωμένων γυναικών (άνω των 65 ετών) με ΠΥΠΘ ήταν μεγαλύτερο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό του Michigan, καθώς ο ΠΥΠΘ είναι συχνότερος στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και αυτό το γεγονός μπορεί εν μέρει να εξηγήσει τον μεγαλύτερο επιπολασμό του ΣΔ σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Επειδή η κατανομή των συμμετεχόντων με βάση την ηλικία δεν ήταν ομοιόμορφη στους δύο πληθυσμούς, εκτιμήθηκε και ο προσαρμοσμένος ως προς την ηλικία επιπολασμός (SPR) του ΣΔ, ο οποίος ήταν σημαντικός ανάμεσα στους ασθενείς με ΠΥΠΘ και στον πληθυσμό του Michigan μόνο στους άνδρες.¹² Εκτός από την παρουσία ΣΔ, υψηλά ποσοστά ασθενών με ΠΥΠΘ εμφάνισαν διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη.^{8,10,13,14} Πιο συγκεκριμένα, σε μια σειρά 54 ασθενών με ΠΥΠΘ, 10 ασθενείς (19%) είχαν διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας ή ανοχή στη γλυκόζη, ενώ 12 (22%) είχαν ΣΔ τύπου 2 – στους 9 από τους 12 η διαταραχή διαγνώστηκε για πρώτη φορά.¹⁰ Επιπλέον, μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων έδειξε ότι το ποσοστό με αδιάγνωστο ΣΔ τύπου 2, καθώς και με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα του ΠΥΠΘ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Πιο συγκεκριμένα, σε 105 ασθενείς με ΠΥΠΘ, το 40% είχε διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, ενώ το 15% διαγνώστηκε για πρώτη φορά με ΣΔ τύπου 2.¹³

ΠΥΠΘ και μεταβολισμός της γλυκόζης. Οι κλινικές μελέτες που σχεδιάστηκαν με σκοπό να εξετάσουν τις πιθανές διαταραχές στην ομοιοστασία της γλυκόζης στον ΠΥΠΘ, ξεκίνησαν ήδη από τη δεκαετία του '70 και παρουσιάζουν μεγάλη ανομοιογένεια ως προς τον σχεδιασμό, το μέγεθος δείγ-

ματος, αλλά και τον τρόπο αξιολόγησης του μεταβολισμού της γλυκόζης και της ινσουλίνης. Στις μελέτες αυτές η εκτίμηση του μεταβολισμού της γλυκόζης έγινε κυρίως με τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη με από του στόματος χορήγηση γλυκόζης (OGTT), τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης (IVGTT), αλλά και το υπερινσουλιναϊμικό ευγλυκαιμικό clamp, το οποίο αποτελεί μέθοδο εκλογής. Για την εκτίμηση της αντίστασης και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη χρησιμοποιήθηκαν επιπλέον και οι απλούστεροι, αλλά αρκετά αξιόπιστοι δείκτες, HOMA-IR και QUICKI.^{4,6-8,16-20} Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΠΥΠΘ εμφανίζουν αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς και υψηλές τιμές ινσουλίνης μετά από χορήγηση γλυκόζης συγκριτικά με τους υγιείς.^{6-8,15-20} Χαρακτηριστικά στη μελέτη των Kautzky-Willer και συν. μελετήθηκαν 16 ασθενείς με ΠΥΠΘ (μέση ηλικία 55±5 έτη και BMI 25±1) και 18 υγιείς συμμετέχοντες αντιστοιχισμένοι ως προς το φύλο, την ηλικία και το BMI, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε OGTT και ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (IVGTT) με σκοπό την αξιολόγηση της έκκρισης της ινσουλίνης και του δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η έκκριση της ινσουλίνης μετά από το OGTT ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με ΠΥΠΘ. Σε αυτούς τους ασθενείς διαπιστώθηκε μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, όπως και μειωμένη ικανότητα της γλυκόζης per se να αναστέλλει την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης ή την πρόσληψή της από τους ιστούς (glucose effectiveness)⁶. Σε μία αγγλική cross-sectional μελέτη χρησιμοποιώντας συνεχή έγχυση γλυκόζης, οι συγγραφείς έδειξαν πως οι ασθενείς με ΠΥΠΘ χαρακτηρίζονται από μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, η οποία πιθανώς οδηγεί στην εμφάνιση διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 19 ασθενείς με ΠΥΠΘ με φυσιολογικό σωματικό βάρος και χωρίς ιστορικό ΣΔ και αρτηριακής υπέρτασης. Η μέση ηλικία τους ήταν 54 (41-59) έτη, το BMI 22,3 (21,2-24,1) ενώ η αναλογία ανδρών:γυναικών ήταν 7:12. Επιπλέον, η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 11 υγιείς συμμετέχοντες αντιστοιχισμένους ως προς την ηλικία και το BMI. Επηρεασμένη ανοχή στη γλυκόζη, η οποία ορίστηκε ως αύξηση της γλυκόζης ≥ 167 mg/dl μετά το τέλος συνεχούς έγχυσης της γλυκόζης διάρκειας μίας ώρας, διαπιστώθηκε σε οκτώ από τους ασθενείς (42%) και σε κανέναν από την ομάδα ελέγχου. Τα επίπεδα γλυκόζης αλλά και

ινσουλίνης στο τέλος της έγχυσης ήταν αυξημένα στην ομάδα του ΠΥΠΘ, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, όπως επίσης και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπλέον, η λειτουργία των β-κυττάρων ήταν μειωμένη στους ασθενείς με επηρεασμένη ανοχή στη γλυκόζη. Για την αξιολόγηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, αλλά και της λειτουργίας των β-κυττάρων χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα CIGMA (continuous infusion of glucose with model assessment) και HOMA (homeostasis model assessment).¹⁷ Τέλος και άλλες μελέτες, χρησιμοποιώντας τον δείκτη HOMA-IR, έδειξαν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΠΥΠΘ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.^{16,19}

Επίδραση της παραθυρεοειδεκτομής. Παρ' όλο που ο ΠΥΠΘ έχει συνδεθεί με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, με διαταραχές στη ρύθμιση της γλυκόζης και με παρουσία ΣΔ, τα αποτελέσματα της θεραπευτικής παραθυρεοειδεκτομής ήταν ποικίλα και πολλές φορές αντικρουόμενα (Πίνακας 1). Ο γλυκαιμικός έλεγχος σε μία σειρά 56 ασθενών με ΣΔ και ΠΥΠΘ φάνηκε να παραμένει σταθερός ή να βελτιώνεται αισθητά μετά την παραθυρεοειδεκτομή στο 61% των συμμετεχόντων, οδηγώντας κάποιους ακόμη και στη μείωση της δόσης της αντιδιαβητικής τους αγωγής.²¹ Σε ασθενείς χωρίς ιστορικό ΣΔ, η έκκριση της ινσουλίνης φάνηκε να μειώνεται, ενώ παράλληλα η ευαισθησία στην ινσουλίνη αυξήθηκε μετεγχειρητικά, ιδίως σε μελέτες που χρησιμοποίησαν δυναμικές δοκιμασίες αξιολόγησης της ομοιοστασίας της γλυκόζης (όπως το ευγλυκαιμικό υπερινσουλιναϊκό clamp) σε διαστήματα που κυμαίνονταν από 3 έως 6 μήνες μετά την παραθυρεοειδεκτομή.^{6-8,15,18} Επιπλέον, σε μία μελέτη 48 ασθενών με ΠΥΠΘ, το γλυκαιμικό προφίλ, καθώς και ο δείκτης HOMA-IR φάνηκε να βελτιώνονται 6 μήνες μετά την παραθυρεοειδεκτομή,²² αλλά και 12 μήνες μετεγχειρητικά.²⁰ Αντίθετα, άλλες μελέτες, χρησιμοποιώντας τους δείκτες αντίστασης και ευαισθησίας στην ινσουλίνη HOMA και QUICKI, δεν έδειξαν σημαντική διαφορά στον μεταβολισμό της γλυκόζης μετά την παραθυρεοειδεκτομή.^{14,18,23-26} Πιθανώς, για τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των μελετών ευθύνονται οι διαφορές στον σχεδιασμό τους, στα χρονικά διαστήματα του επανελέγχου μετά την παραθυρεοειδεκτομή, στις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση του μεταβολισμού της γλυκόζης αλλά και στο μικρό δείγμα πληθυσμού. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μελέτη του Cnijnovic και συν., το 2015, όπου βρέθηκε

στατιστικά σημαντική μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη με τη χρήση του ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναϊκού clamp, ενώ δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή στους δείκτες HOMA και QUICKI.¹⁸

Νορμασβεστιαϊκός πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός. Ο νορμασβεστιαϊκός πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ΝΠΥΠΘ) αποτελεί έναν τύπο του ΠΥΠΘ που έγινε γνωστός τα τελευταία χρόνια. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη παραθορμόνη και φυσιολογικές τιμές ασβεστίου, ενώ προϋπόθεση για τη διάγνωση είναι ο αποκλεισμός άλλων αιτιών αυξημένης παραθορμόνης. Στη βιβλιογραφία, υπάρχει μικρός αριθμός μελετών σχετικά με τον μεταβολισμό της γλυκόζης στον ΝΠΥΠΘ, καθώς και την επίδραση της παραθυρεοειδεκτομής. Μια σειρά 18 ασθενών με ΝΠΥΠΘ έδειξε ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην αντίσταση στην ινσουλίνη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου υγιών μαρτύρων.²⁷ Σε μια άλλη μελέτη, βρέθηκε ότι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (N=30) με ΝΠΥΠΘ είχαν υψηλότερες τιμές γλυκόζης νηστείας ($5,29 \pm 2,1$ vs $4,75 \pm 1,2$ mmol/l, $p=0,007$), του λόγου LDL προς HDL ($3,92 \pm 1,3$ vs $3,64 \pm 1,2$ mmol/l, $p=0,007$), της VLDL ($0,62 \pm 0,63$ vs $0,53 \pm 0,46$ mmol/l, $p=0,032$), των τριγλυκεριδίων ($1,93 \pm 1,1$ vs $1,72 \pm 0,8$ mmol/l, $p=0,007$), καθώς και του BMI ($28,5 \pm 4,8$ vs $26,1 \pm 4,3$) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που αποτελούνταν επίσης από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (με μέση ηλικία $66,4 \pm 5,6$ vs $66,7 \pm 5,7$, $p>0,05$).²⁸ Επιπλέον, ασθενείς με προδιαβήτη και ΝΠΥΠΘ μπορεί να εμφανίζουν υψηλότερες τιμές γλυκόζης συγκριτικά με ασθενείς που έχουν μόνο προδιαβήτη. Σε μία μικρότερη κοόρτη ασθενών με προδιαβήτη και ΝΠΥΠΘ που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά βελτιώθηκαν τόσο η μέση τιμή γλυκόζης νηστείας όσο και η μέση τιμή γλυκόζης 2 ώρες μετά τη χορήγηση γλυκόζης κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας OGTT.²⁹

ΠΥΠΘ και ορμόνες που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης. Δεν υπάρχει μεγάλος αριθμός μελετών που να εξετάζουν τη διακύμανση ορμονών που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης στον ΠΥΠΘ πριν και μετά την παραθυρεοειδεκτομή. Επιλέχθηκαν τρεις ορμόνες που παίζουν ρόλο στην ομοιοστασία της γλυκόζης: 1) η κορτιζόλη η οποία εκκρίνεται από τα επινεφρίδια, διεγείρει τη γλυκονογένεση και αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς ανταγωνίζεται τη δράση της, 2) η γλυκαγόνη η οποία εκκρίνεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος και αυξάνει τη γλυκογονόλυση και

Πίνακας 1. Η επίδραση της παραθυροειδεκτομής στον μεταβολισμό της γλυκόζης.

Μελέτη	Συμμετέχοντες με ΠΥΠΘ	Χρονικό διάστημα ελέγχου μετά την παραθυροειδεκτομή	Μέσα αξιολόγησης μεταβολισμού γλυκόζης	Αποτελέσματα
Rudman A. et al.	12	5-6 εβδομάδες	Γλυκόζη νηστείας, ινσουλίνη νηστείας HOMA2-IR, HOMA2-%S και HOMA2-%B*	Καμία σημαντική μεταβολή στις παραμέτρους
Antonopoulou V. et al.	14	4-8 εβδομάδες	Γλυκόζη νηστείας, ινσουλίνη νηστείας, HOMA2-IR, HOMA2-%S, HOMA2-%B*, QUICKI, Matsuda Index, OGTT	Καμία σημαντική μεταβολή στη γλυκόζη, ινσουλίνη νηστείας, HOMA2-IR, HOMA2-%S, HOMA2-%B, QUICKI, Matsuda Index, στη γλυκαεμική και ινσουλιναιμική απάντηση. ↑ Της απάντησης GLP-1 60 min και 120 min μετά τη χορήγηση γλυκόζης (63,06±44,78 vs. 102,64±40,19 pg/mL, p=0,02 και 71,20±35,90 vs 102,49±40,02 pg/mL, p = 0,03)§
Norenstedt S. et al.	15	6 εβδομάδες & 1 έτος	Γλυκόζη νηστείας, ινσουλίνη νηστείας, δείκτης HOMA IR για την αντίσταση στην ινσουλίνη	↓ ινσουλίνης νηστείας [66(43-97) vs 58(37-95) pmol/l, p<0,001]++ ↓ αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA IR [2,2 (1,4-3,3) vs 1,8 (1,2-1,8), p<0,01]++ Η βελτίωση στην αντίσταση στην ινσουλίνη παραμένει και έναν χρόνο μετεγχειρητικά.
Kim H. et al.	10	6-12 εβδομάδες	OGTT και IVGTT	↓ της ινσουλιναιμικής απάντησης στο OGTT και IVGTT (p<0,05)
Prager R. et al.	8	2 μήνες	Υπεργλυκαεμικό clamp	↓ της έκκρισης ινσουλίνης (87±17 vs 48±9 μU/ml, p<0,001)§ Η ευαισθησία στην ινσουλίνη αυξήθηκε σημαντικά** (11±2,1 vs 17,6±2,7 mg/kg/min ανά μU/mlx100)§
Kautzky-Willer A. et al	16	3 μήνες	OGTT και FSIGT	↓ της έκκρισης ινσουλίνης [(Insulin stimulated): 66±8 vs. 38±5 pmol/l, p<0,02]§ Βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (3,2±0,5 vs 6.0±1, P=0,009)§
Ljunghall S. et al.	26	3 μήνες	IGTT	↓ του peak της ινσουλιναιμικής απάντησης (95±41 vs 65±41 mU/l, p<0,01)§

Πίνακας 1. (συνέχεια).

Μελέτη	Συμμετέχοντες με ΠΥΠΘ	Χρονικό διάστημα ελέγχου μετά την παραθυρεοειδεκτομή	Μέσα αξιολόγησης μεταβολισμού γλυκόζης	Αποτελέσματα
Cvijovic G. et al.	44	3 μήνες	OGTT IVGTT Ενγλυκαμικό υπερινσοϋλιναμικό clamp ⁺	↑ δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη με τη χρήση του ενγλυκαμικού υπερινσοϋλιναμικού clamp (4,09 ± 2,75 vs 5,79 ± 4,36, p < 0,05) [§]
Putnam R. et al.	20	3 μήνες	Γλυκόζη, ινσουλίνη νηστείας, δείκτης HOMA IR	Καμία σημαντική μεταβολή
Karakose M. et al.	48	6 μήνες	Γλυκόζη, ινσουλίνη νηστείας, δείκτης HOMA IR	↓ γλυκόζης νηστείας (91,7 ± 9,9 vs 87,4 ± 7,9 mg/dl, p < 0,002) [§] ↓ ινσουλίνης νηστείας (13,2 ± 8,4 vs 10,8 ± 4,4 μU/ml, p < 0,025) ↓ της αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA IR (3,1 ± 2,1 vs 2,3 ± 1,0, p < 0,007) [§]
Almqvist EG. et al.	45	1 έτος	Γλυκόζη, ινσουλίνη νηστείας, δείκτης HOMA IR	Καμία σημαντική μεταβολή
Giannotti L. et al.	267	2 έτη	Γλυκόζη, ινσουλίνη νηστείας, QUICKI	Καμία σημαντική μεταβολή

* Το μοντέλο HOMA2 χρησιμοποιήθηκε για την αντίσταση και η ευαισθησία στην ινσουλίνη καθώς και για την εκκριτική λειτουργία του β-κυττάρου (HOMA-IR, HOMA-%S, HOMA-%B).
 ** Η ευαισθησία στην ινσουλίνη υπολογίστηκε με το υπεργλυκαμικό clamp και ήταν η γλυκόζη που μεταβολίστηκε προς την ινσουλίνη που εκκρίθηκε κατά τη διάρκεια της αντλίας.
 + Η ευαισθησία στην ινσουλίνη υπολογίστηκε με το HOMA, QUICKI, ISI (Insulin Sensitivity Index υπολογισμένο από την OGTT), M-index (υπολογισμένο από το ενγλυκαμικό υπερινσοϋλιναμικό clamp).

++ Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως median(IQR) [διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος)] πριν vs μετά την παραθυρεοειδεκτομή (PTX).

§ Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως mean ± SD [μέση τιμή ± τυπική απόκλιση] πριν vs μετά την PTX. OGTT: Oral glucose tolerance test, IVGTT: Intravenous glucose tolerance test, FSI: Frequently samples intravenous glucose tolerance test, QUICKI: Quantitative insulin sensitivity check index- δείκτης ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Matsuda Index: Insulin Sensitivity Index που υπολογίζεται από την OGTT.

τη νεογλυκογένεση και τέλος 3) οι ινκρετίνες (GIP και GLP-1) οι οποίες εκκρίνονται από τα κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα και διεγείρουν φυσιολογικά τη γλυκοζοεξααρτώμενη έκκριση της ινσουλίνης μετά τη λήψη τροφής.³⁰⁻³¹

Ινκρετίνες. Μία μικρή ιαπωνική μελέτη εξέτασε την έκκριση του GIP σε ασθενείς με ΠΥΠΘ σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Οι ασθενείς με ΠΥΠΘ φάνηκε να έχουν αυξημένα επίπεδα GIP νηστείας, καθώς και σε χρόνους 30, 60, 90 και 120 λεπτά μετά τη χορήγηση 100 γραμμαρίων γλυκόζης σε σχέση με τους μάρτυρες.³² Σε μια δική μας πιλοτική μελέτη με σκοπό τη σύγκριση της ινκρετινικής απάντησης στην *per os* χορήγηση γλυκόζης σε ασθενείς με ΠΥΠΘ πριν και μετά την παραθυρεοειδεκτομή, διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων του GLP-1 πεπτιδίου σε χρόνους 60 και 120 λεπτά μετά τη χορήγηση 75 γραμμαρίων γλυκόζης μετά την παραθυρεοειδεκτομή.²⁶

Γλυκαγόνη. Σε μια παλιά μικρή μελέτη συγκρίθηκαν τα επίπεδα και η διακύμανση γλυκαγόνης πριν και μετά την παραθυρεοειδεκτομή ως απάντηση στις δοκιμασίες OGTT, IVGTT και αργινίνης χωρίς όμως να βρεθεί σημαντική διαφορά.³³

Κορτιζόλη. Μια μελέτη ασθενών μαρτύρων του 2009 έδειξε ότι η μεσονύχτια τιμή κορτιζόλης των ασθενών με ΠΥΠΘ ήταν υψηλότερη σε σχέση με τους υγιείς (5,3 +/- 4.7 vs. 2.9 +/- 0.9 μg/dL, P=0,001).³⁴ Μία παλιότερη μικρή μελέτη με 8 ασθενείς με ΠΥΠΘ που μελετήθηκαν πριν και μετά το χειρουργείο έδειξε μείωση της μέσης 24ωρης διακύμανσης της κορτιζόλης, καθώς και της πρωινής τιμής γλυκόζης 3-4 μήνες μετά την παραθυρεοειδεκτομή.³⁵

Παθοφυσιολογικά μονοπάτια και υποθέσεις. Ο ΠΥΠΘ χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα ασβεστίου, υψηλή παραθορμόνη και χαμηλό φωσφόρο. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν, επιπλέον, έλλειψη ή ανεπάρκεια βιταμίνης D. Τα τελευταία χρόνια, αναγνωρίστηκε και ο ΝΠΥΠΘ, ο οποίος χαρακτηρίζεται από αυξημένη τιμή παραθορμόνης και φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου.³⁶

Το υψηλό ασβέστιο, ο χαμηλός φωσφόρος, αλλά και η υψηλή παραθορμόνη έχουν «ενοχοποιηθεί» σε διάφορες μελέτες για διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης και έχουν συνδεθεί με μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη.^{6,7,37-41} Εκτός από αυτές τις παραμέτρους, η χαμηλή βιταμίνη D, η οποία συχνά συναντάται στον ΠΥΠΘ, έχει επίσης συσχετιστεί με την αυξημένη ινσουλινοαντίσταση, τη μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και την ανάπτυξη

ΣΔ τύπου 2.^{37,38} Το ερώτημα που απασχόλησε τους ερευνητές και δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη είναι εάν οι παραπάνω παράμετροι εμπλέκονται με κάποιον τρόπο και στην παθογένεια της διαταραχής της ομοιοστασίας της γλυκόζης στον ΠΥΠΘ. Γι' αυτό τον λόγο σχεδιάστηκαν τόσο κλινικές όσο και πειραματικές μελέτες, οι οποίες προσπάθησαν να διαλευκάνουν το τοπίο.

Η παραθορμόνη φαίνεται να συνδέεται με την αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης στον ΠΥΠΘ είτε δρώντας άμεσα στα β-κύτταρα είτε στους περιφερικούς ιστούς (όπως τον λιπώδη ιστό).³⁹⁻⁴¹ Σύμφωνα με τη μελέτη των Fadda και συν. η άμεση δράση της παραθορμόνης στα β-κύτταρα οδηγεί στη γλυκοζοεπαγόμενη απελευθέρωση ινσουλίνης μέσω της αύξησης του κυτταροπλασματικού ασβεστίου και του cAMP.⁴⁰ Η αυξημένη έκκριση ινσουλίνης καταστέλλεται όταν τα επίπεδα παραθορμόνης αυξηθούν πολύ.⁴⁰ Εκτός από το β-κύτταρο, η παραθορμόνη φαίνεται να αυξάνει το ενδοκυττάριο ασβέστιο και το cAMP στα λιποκύτταρα, καθιστώντας τα ανθεκτικά στην ινσουλινοεξααρτώμενη πρόσληψη γλυκόζης εξαιτίας της αύξησης της φωσφορυλίωσης του ινσουλινοδιεγερδόμενου μεταφορέα GLUT-4.⁴¹ Νεότερα δεδομένα προστέθηκαν σε πειραματικό επίπεδο στη σχέση της παραθορμόνης με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Πιο συγκεκριμένα, στην πειραματική μελέτη των Chang και συν. βρέθηκε ότι η θεραπεία με παραθορμόνη οδηγεί σε μειωμένη κατανάλωση γλυκόζης, μειωμένη δραστηριότητα της AKT (πρωτεϊνικής κινάσης B), καθώς και σε μειωμένη έκφραση των GLUT-4 μεταφορέων και του υποστρώματος υποδοχέων ινσουλίνης IRS-1. Επιπλέον, η παραθορμόνη προκαλεί αυξημένη φωσφορυλίωση του υποστρώματος των υποδοχέων ινσουλίνης IRS-1 στη σερίνη 307 με αποτέλεσμα την καταστολή της σηματοδότησης της ινσουλίνης.⁴² Τέλος, η παραθορμόνη πιθανώς αυξάνει τη λιπόλυση με αποτέλεσμα την αύξηση ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης και μειωμένη κατανάλωση από τους περιφερικούς ιστούς.⁴³

Εκτός από τις πειραματικές μελέτες, κλινικές μελέτες έδειξαν, επιπλέον, αρνητική συσχέτιση της παραθορμόνης με την ευαισθησία στην ινσουλίνη και θετική συσχέτιση με την επίπτωση του ΣΔ.^{44,45} Μια έμμεση απόδειξη συσχέτισης της παραθορμόνης με την ομοιοστασία της γλυκόζης αποτελεί η μελέτη των Αναστασιάκη και συν. στην οποία φαίνεται η επίδραση της τεριπαρατίδης που χρησιμοποιείται ως θεραπεία στην οστεοπόρωση, στην αύ-

ξηση των τιμών γλυκόζης των ασθενών, πιθανώς λόγω της αύξησης της αντίστασης στην ινσουλίνη.⁴⁶

Το ασβέστιο και ο φωσφόρος έχουν, επίσης, συνδεθεί με διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Στη μελέτη των DeFronzo και Lang συμμετείχαν 6 ασθενείς με χρόνια υποφωσφαταιμία, φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου και παραθορμόνης, οι οποίοι εμφάνισαν διαταραχή στον μεταβολισμό της γλυκόζης και αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη μετά από ενδοφλέβια έγχυση γλυκόζης και ινσουλίνης, η οποία συνδέθηκε με τα χαμηλά επίπεδα φωσφόρου.⁴⁷ Στην κλινική μελέτη του Ljunghall et al. βρέθηκε, επίσης, σημαντική αρνητική συσχέτιση του peak της ινσουλιναίμιας απάντησης στην IVGTT με τα επίπεδα φωσφόρου ($r=0,53$, $p<0,01$)⁷. Σε μία ακόμη μελέτη που αφορούσε υγιείς συμμετέχοντες, βρέθηκε αρνητική συσχέτιση των επιπέδων φωσφόρου με τα επίπεδα γλυκόζης 2 ώρες μετά από OGTT, καθώς και θετική συσχέτιση με την ευαισθησία στην ινσουλίνη.⁴⁸ Οι συγγραφείς αποδίδουν τη σχέση αυτή στον σημαντικό ρόλο του φωσφόρου στη δημιουργία ATP και στον μεταβολισμό της ενέργειας στον ενδοκυττάριο μεταβολισμό της γλυκόζης, αλλά και στον πιθανό ρόλο του στη σύνδεση της ινσουλίνης στους υποδοχείς της.

Άλλες μελέτες «ενοχοποιούν» το υψηλό ασβέστιο για τις διαταραχές στην ομοιοστασία της γλυκόζης. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη του Lorenzo και συν., αλλά και στη μελέτη Tromso βρέθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα ασβεστίου σχετίζονται σημαντικά με την αυξημένη επίπτωση του ΣΔ.^{49,50} Επιπλέον, στη μελέτη των Kautzky-Willer και συν. διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην υπερασβεστιαμία και στην εκκριτική λειτουργία του β-κυττάρου μετά από ενδοφλέβια έγχυση γλυκόζης.⁶ Ακόμη, οι Sun και συν. έδειξαν ότι το υψηλό ασβέστιο συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης, αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς και διαταραχή στην εκκριτική λειτουργία των β-κυττάρων.⁵¹ Αυτές οι παρατηρήσεις ενισχύονται από μελέτες *in vitro* και *in vivo* που δείχνουν ότι το ενδοκυττάριο ασβέστιο επηρεάζει τη γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης αλλά και την πρόσληψη της γλυκόζης από τους ιστούς.^{41,52}

Στον ΠΥΠΘ, συχνά συναντώνται χαμηλά επίπεδα 25OHD.⁵³ Τα χαμηλά επίπεδα 25OHD έχει φανεί να σχετίζονται τόσο με την αντίσταση στην ινσουλίνη, όσο και με διαταραχές στην έκκριση της ινσουλίνης και οδηγούν στην εμφάνιση ΣΔ τύπου

2.³⁷ Πιο συγκεκριμένα, έχει φανεί ότι η βιταμίνη D αυξάνει την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη είτε επηρεάζοντας τη διαδικασία στην πρόσληψη της γλυκόζης από τους ιστούς είτε τη δράση της ινσουλίνης διεγείροντας απευθείας το γονίδιο του υποδοχέα της ινσουλίνης³⁷. Επιπλέον, παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της εκκριτικής λειτουργίας του β-παγκρεατικού κυττάρου, ενώ έχει φανεί ότι αδρανοποιεί τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες που σχετίζονται με την ανάπτυξη του ΣΔ2³⁷. Επομένως, τα χαμηλά επίπεδα 25OHD, όταν υπάρχουν σε ασθενείς με ΠΥΠΘ, μπορούν να θεωρηθούν ότι συμβάλλουν και αυτά στις διαταραχές μεταβολισμού της γλυκόζης. Ωστόσο, μια μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη του Norenstedt και συν. έδειξε ότι η αναπλήρωση με βιταμίνη D σε ασθενείς με ΠΥΠΘ μετά την παραθυροειδεκτομή δεν μετέβαλε σημαντικά τις παραμέτρους του μεταβολισμού της γλυκόζης έναν χρόνο μετά την τυχαίοποίηση.²⁰

Τα παραπάνω δεδομένα των μελετών οδηγούν στο ερώτημα της ύπαρξης συνδυαστικής δράσης των παραμέτρων αυτών. Το ασβέστιο, ο φωσφόρος, η παραθορμόνη και η βιταμίνη D εμπλέκονται στον οστικό μεταβολισμό αλληλεπιδρώντας μεταξύ τους. Η μελέτη του Wareham και συν. έδειξε ότι τόσο το ασβέστιο όσο και η παραθορμόνη συσχετίστηκαν σημαντικά με τη διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης.⁵⁴ Στη μελέτη τους ο Kramer και συν. εξέτασε συνδυαστικά την επίδραση της βιταμίνης D μαζί με την PTH στον μεταβολισμό της γλυκόζης, θεωρώντας ως πιθανότητα ο μεταβολισμός γλυκόζης να επηρεάζεται από την πτώση της 25OHD σε επίπεδο ικανό να προκαλέσει αύξηση της παραθορμόνης. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 494 γυναίκες σε επιλόχειο περίοδο και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η έλλειψη/ανεπάρκεια βιταμίνης D [25OHD < 75 pmol/l (30 ng/ml)] σε συνδυασμό με υψηλή παραθορμόνη (PTH > 3,8 pmol/l ή 35,83 pg/ml) σχετίζονται με την δυσλειτουργία του β-κυττάρου και την αντίσταση στην ινσουλίνη.⁵⁵ Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε η cross sectional μελέτη του Karρά και συν. στην οποία συμμετείχαν 144 ασθενείς με προδιαβήτη. Η μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με προδιαβήτη, ανεπάρκεια βιταμίνης D [25OHD < 20 ng/mL (50 pmol/L)] και τιμές PTH > 40 pg/mL εμφάνιζαν υψηλότερες τιμές γλυκόζης, αλλά και αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA IR) συγκριτικά με τις υπόλοιπες ομάδες ασθενών με προδιαβήτη [ανεπάρκεια βιταμίνης D και με PTH ≤ 40 pg/mL, καθώς

με επάρκεια βιταμίνης D και PTH τόσο >40 pg/ml όσο και ≤ 40 pg/mL]. Επιπλέον, οι ασθενείς με προδιαβήτη, επάρκεια στη βιταμίνη D και $PTH > 40$ pg/ml είχαν υψηλότερη γλυκόζη νηστείας, ινσουλίνη νηστείας αλλά και αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA-IR) συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν επάρκεια βιταμίνης D και $PTH \leq 40$ pg/mL.⁵⁶

ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ήδη από τα μέσα της δεκαετίας του '60 δημοσιεύτηκαν μελέτες που έθεταν την υπόνοια ότι ο ΠΥΠΘ συνδέεται με την παρουσία του ΣΔ και αρκετά χρόνια αργότερα μια σειρά αναδρομικών και επιδημιολογικών μελετών επιβεβαίωσε ότι ο επιπολασμός του ΣΔ σε ασθενείς με ΠΥΠΘ ήταν αυξημένος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Η πλειοψηφία των μελετών που διενεργήθηκαν συγκλίνουν στο ότι ο ΠΥΠΘ συνδέεται με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή στην ανοχή στη γλυκόζη και μακροπρόθεσμα σε ανάπτυξη ΣΔ τύπου 2. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί και η συσχέτιση των διαταραχών ομοιοστασίας στη γλυκόζη με τις παραμέτρους μεταβολισμού του ασβεστίου δεν έχει καθοριστεί. Ήδη φάνηκε ότι πιθανώς και άλλες ορμόνες που εμπλέκονται στην έκκριση της ινσουλίνης και στον μεταβολισμό της γλυκόζης επηρεάζονται στον ΠΥΠΘ. Ωστόσο, η αναζήτηση και άλλων παραγόντων όπως της λεπτίνης, η οποία φαίνεται να είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΠΥΠΘ, περιπλέκει και άλλο τους υποκείμενους μηχανισμούς.⁵⁷ Μία άλλη παράμετρος που παίζει σημαντικό ρόλο στην αντίσταση στην ινσουλίνη και επομένως σε διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης είναι το αυξημένο σωματικό βάρος.⁵⁸

Οι μελέτες που εξέτασαν τον ρόλο της παραθυρεοειδεκτομής κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Αυτές οι διαφορές μπορεί να οφείλονται στη μεγάλη ετερογένεια των μελετών ως προς το δείγμα, τη μέθοδο αξιολόγησης του μεταβολισμού της γλυκόζης, αλλά και του διαφορικού διαστήματος follow-up. Επιπλέον, είναι δύσκολο από ηθικής πλευράς να διενεργηθούν τυχαιοποιημένες μελέτες, οι οποίες θα οδηγούσαν σε πιο αξιόπιστα αποτελέσματα.

Ωστόσο, αν και υπάρχουν πολλά ερωτηματικά στη σχέση του ΠΥΠΘ με τις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης και τον ρόλο της παραθυρεοειδεκτομής, η αύξηση της αντίστασης στην ινσου-

λίνη, τα αυξημένα ποσοστά ασθενών με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη και ΣΔ στον ΠΥΠΘ επιβεβαιώνονται από πολλές μελέτες. Πιθανώς, ο τακτικότερος έλεγχος του γλυκαιμικού προφίλ στους ασθενείς με ΠΥΠΘ, ιδίως όταν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου, να βοηθήσει στην πρόληψη του ΣΔ τύπου 2. Αν και οι δυσκολίες είναι αρκετές, η διεξαγωγή μεγαλύτερων και καλά οργανωμένων προοπτικών μελετών σχετικά με τον ρόλο της παραθυρεοειδεκτομής στον μεταβολισμό της γλυκόζης είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς εάν επαληθευτούν τα θετικά αποτελέσματα των μικρότερων μελετών και διαπιστωθεί βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ, πιθανώς μελλοντικά οι διαταραχές μεταβολισμού στη γλυκόζη να αποτελέσουν μία ακόμη ένδειξη για έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση στη νόσο.

Abstract

V. Antonopoulou, E. Manthou, K. Kotsa. Glucose metabolism in primary hyperparathyroidism and the effect of parathyroidectomy: A literature review. *Hellenic Diabetol Chron* 2020; 3: 211-221

Background: Primary Hyperparathyroidism (PHPT) is a common endocrine disease characterized by hypercalcemia caused by high levels of PTH. However, often calcium levels may be normal (normocalcemic PHPT). Earlier diagnosis has altered the clinical appearance of the disease. Apart from its typical manifestations, PHPT has been related to cardiovascular complications and diabetes mellitus (DM). The aim of this review is to investigate the association of PHPT and parathyroidectomy (PTX) with alterations in glucose metabolism.

Methods: Authors searched Pubmed for articles about glucose metabolism in PHPT and the role of PTX. Case reports were excluded.

Results: Prevalence of DM in PHPT ranges from 7% to 22%. High percentage of patients with PHPT have impaired glucose tolerance and insulin resistance. Studies about the effect of PTX on glucose metabolism have yielded conflicting results. Some studies showed improvement of glucose homeostasis parameters and others no change. In addition, PTX induced a decrease in the daily range of cortisol levels and in the incretin (GLP-1) response to OGTT. There are studies indicating the association of PTH with impaired insulin secretion and insulin resistance. Other studies also demonstrated that calcium, phosphorus and 25(OH)D are potentially related to alte-

rations in glucose metabolism.

Conclusions: Patients with PHPT often demonstrate dysregulation in glucose metabolism. The role of PTX still remains unclear. The absence of randomized clinical trials, the small number of participants and the heterogeneity of methods used for glucose homeostasis evaluation are responsible for the diversity of the results.

Βιβλιογραφία

1. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol and Metab* 2014; 99: 3561-9.
2. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int* 2017; 28: 1-19.
3. DENT CE. Some problems of hyperparathyroidism. *Br Med J* 1962; 2: 1419-25.
4. Kim H, Kalkhoff RK, Costrini NV, et al. Plasma Insulin Disturbances in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 1971; 50: 2596-605.
5. Taylor WH, Khaleeli AA. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 175-80.
6. Kautzky-Willer A, Pacini G, Niederle B, Scherthaner G, et al. Insulin secretion, insulin sensitivity and hepatic insulin extraction in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 147-55.
7. Ljunghall S, Palmer M, Akerstrom G, Wide L. Diabetes mellitus, glucose tolerance and insulin response to glucose in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Eur J Clin Invest* 1983; 13: 373-7.
8. Prager R, Scherthaner G, Niederle BRR. Evaluation of glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in patients with primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Calcif Tissue Int* 1990; 461-4.
9. Bannon MP, van Heerden JA, Palumbo PJ, et al. The relationship between primary hyperparathyroidism and diabetes mellitus. *Ann Surg* 1988; 207: 430-3.
10. Khaleeli AA, Johnson JN, Taylor WH. Prevalence of glucose intolerance in primary hyperparathyroidism and the benefit of parathyroidectomy. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 43-8.
11. Taylor WH. The prevalence of diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism and among their relatives. *Diabet Med* 1991; 8: 683-7.
12. Cardenas M, Vigil K, Talpos G, et al. Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2008; 14: 69-75.
13. Procopio M, Magro G, Cesario F, et al. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med* 2002; 19: 958-61.
14. Gianotti L, Tassone F, Baffoni C, et al. Relationship between insulin sensitivity and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81: 350-5.
15. Hallqvist J, Smedby B. Prevalence and medical care of diabetes in a defined population. *Laekartidningen* 1981; 42: 3706-10.
16. Ayturk S, Gursoy A, Bascil Tutuncu N, et al. Changes in insulin sensitivity and glucose and bone metabolism over time in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4260-3.
17. Kumar S, Olukoga AO, Gordon C, et al. Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 47-53.
18. Cvijovic G, Micic D, Kendereski A, et al. The Effect of Parathyroidectomy on Insulin Sensitivity in Patients with Primary Hyperparathyroidism – a never Ending Story? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015; 123: 336-41.
19. Bhadada SK, Bhansali A, Shah VN, et al. Changes in serum leptin and adiponectin concentrations and insulin resistance after curative parathyroidectomy in moderate to severe primary hyperparathyroidism. *Singapore Med J* 2011; 52: 890-3.
20. Norenstedt S, Pernow Y, Brismar K, et al. Primary hyperparathyroidism and metabolic risk factors, impact of parathyroidectomy and vitamin D supplementation, and results of a randomized double-blind study. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 795-804.
21. Cheung PS, Thompson NW, Brothers TE, et al. Effect of hyperparathyroidism on the control of diabetes mellitus. *Surgery*. 1986; 100: 1039-47.
22. Karakose M, Caliskan M, Arslan MS, et al. The impact of parathyroidectomy on serum ADAMTS1, ADAMTS4 levels, insulin resistance, and subclinical cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 2017; 55: 283-8.
23. Rudman A, Pearson ER, Smith D, et al. Insulin resistance before and after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism – a pilot study. *Endocr Res* 2010; 35: 85-93.
24. Almqvist EG, Bondeson A-G, Bondeson L, et al. Factors influencing insulin sensitivity in patients with mild primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Scand J Clin Lab Invest* 2012; 72: 92-9.
25. Putnam R, Dhibar DP, Varshney S, et al. Effect of curative parathyroidectomy on insulin resistance. *Indian J Endocrinol Metab* 2016; 20: 784-9.
26. Antonopoulou V, Karras SN, Koufakis T, et al. Rising Glucagon-Like Peptide 1 Concentrations After Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *J Surg Res* 2020; 245: 22-30.
27. Cakir I, Unluhizarci K, Tanriverdi F, et al. Investigation of insulin resistance in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 2012; 42: 419-22.
28. Hagstrom E, Lundgren E, Rastad J, et al. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 33-9.
29. Karras S, Annweiler C, Kiortsis D, et al. Improving Glucose Homeostasis after Parathyroidectomy for Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism with Co-Existing Prediabetes. *Nutrients* 2020; 12: 3522.

30. Kuo T, McQueen A, Chen TC, et al. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol* 2015; 872: 99-126.
31. Röder PV, Wu B, Liu Y, et al. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med* 2016; 48:e219
32. Toyota T, Nakanome C, Akai H, et al. Release of gastric inhibitory polypeptide (GIP) during calcium infusion and in hyperparathyroidism. *Regul Pept* 1982; 4: 1-12.
33. Kalkhoff RK, Gossain VV, Matute ML, et al. Plasma alpha-cell glucagon in primary hyperparathyroidism. *Metabolism* 1976; 25: 769-75.
34. Gianotti L, Tassone F, Pia A, et al. May an Altered Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Contribute to Cortical Bone Damage in Primary Hyperparathyroidism? *Calcif Tissue Int* 2009; 84: 425-9.
35. Brismar K, Werner S, Bucht E, et al. Melatonin, cortisol, prolactin, and calcitonin secretion in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *J Pineal Res* 1987; 4: 277-85.
36. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013; 16: 33-9.
37. Grammatiki M, Rapti E, Karras S, et al. Vitamin D and diabetes mellitus: Causal or casual association? *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 227-41.
38. Souberbielle J, Bienaimé F, Cavalier E, Cormier C. Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT). *Ann Endocrinol (Paris)* 2012; 73: 165-9.
39. Fadda GZ, Thanakitcharu P, Smogorzewski M, et al. Parathyroid hormone raises cytosolic calcium in pancreatic islets: study on mechanisms. *Kidney Int* 1993; 43: 554-60.
40. Fadda GZ, Akmal M, Lipson LG, et al. Direct effect of parathyroid hormone on insulin secretion from pancreatic islets. *Am J Physiol* 1990; 258: E975-84.
41. Reusch JE-B, Begum N, Sussman KE, et al. Regulation of GLUT-4 Phosphorylation by Intracellular Calcium in Adipocytes. *Endocrinology* 1991; 129: 3269-73.
42. Chang E, Donkin SS, Teegarden D. Parathyroid hormone suppresses insulin signaling in adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 307: 77-82.
43. Larsson S, Jones HA, Göransson O, et al. Parathyroid hormone induces adipocyte lipolysis via PKA-mediated phosphorylation of hormone-sensitive lipase. *Cell Signal* 2016; 28: 204-13.
44. Chiu KC, Chuang LM, Lee NP, et al. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. *Metabolism* 2000; 49: 1501-5.
45. Reis JP, Selvin E, Pankow JS, et al. Parathyroid hormone is associated with incident diabetes in white, but not black adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Metab* 2016; 42: 162-9.
46. Anastasilakis A, Goulis D, Koukoulis G, et al. Acute and Chronic Effect of Teriparatide on Glucose Metabolism in Women with Established Osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 108-11.
47. DeFronzo RA, Lang R. Hypophosphatemia and Glucose Intolerance: Evidence for Tissue Insensitivity to Insulin. *N Engl J Med* 1980; 303: 1259-63.
48. Haap M, Heller E, Thamer C, et al. Association of serum phosphate levels with glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin secretion in non-diabetic subjects. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 734-9.
49. Lorenzo C, Hanley AJ, Rewers MJ, et al. Calcium and phosphate concentrations and future development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetologia* 2014; 57: 1366-74.
50. Jorde R, Schirmer H, Nj Istad I, et al. Serum calcium and the calcium-sensing receptor polymorphism rs17251221 in relation to coronary heart disease, type 2 diabetes, cancer and mortality: the Tromsø Study. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 569-78.
51. Sun G, Vasdev S, Martin GR, et al. Altered calcium homeostasis is correlated with abnormalities of fasting serum glucose, insulin resistance, and beta-cell function in the Newfoundland population. *Diabetes* 2005; 54: 3336-9.
52. Henquin JC, Ravier MA, Nenquin M, et al. Hierarchy of the β cell signals controlling insulin secretion. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 742-50.
53. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, et al. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 506-13.
54. Wareham NJ, Byrne CD, Carr C, et al. Glucose intolerance is associated with altered calcium homeostasis: a possible link between increased serum calcium concentration and cardiovascular disease mortality. *Metabolism* 1997; 46: 1171-7.
55. Kramer CK, Swaminathan B, Hanley AJ, et al. Prospective associations of vitamin D status with β -cell function, insulin sensitivity, and glycemia: the impact of parathyroid hormone status. *Diabetes* 2014; 63: 3868-79.
56. Karras SN, Anagnostis P, Antonopoulou V, et al. The combined effect of vitamin D and parathyroid hormone concentrations on glucose homeostasis in older patients with prediabetes: A cross-sectional study. *Diabetes Vasc Dis Res* 2017; 15: 150-3.
57. Polyzos SA, Duntas L, Bollerslev J. The intriguing connections of leptin to hyperparathyroidism. *Endocrine* 2017; 57: 376-87.
58. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, et al. Association between Primary Hyperparathyroidism and Increased Body Weight: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1525-30.

Λέξεις-κλειδιά:

Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός
 Παραθυρεοειδεκτομή
 Σακχαρώδης Διαβήτης
 Αντίσταση στην ινσουλίνη
 Μεταβολισμός γλυκόζης

Key words:

Primary Hyperparathyroidism
 Parathyroidectomy
 Diabetes Mellitus
 Insulin resistance
 Glucose metabolism