

**MEDICINSKI  
FAKULTET**

Adresa: Kruševac bb  
81000 PODGORICA  
CRNA GORA  
Tel: +382 20 246 651  
Fax: +382 20 243 842  
url: [www.ucg.ac.me/med](http://www.ucg.ac.me/med)  
E-mail: [infomedf@ac.me](mailto:infomedf@ac.me)



**MEDICAL  
FACULTY**

Address: Krusevac bb  
81000 PODGORICA  
MONTENEGRO  
Phone: +382 20 246 651  
Fax: +382 20 243 842  
url: [www.ucg.ac.me/med](http://www.ucg.ac.me/med)  
E-mail: [infomedf@ac.me](mailto:infomedf@ac.me)


Broj: 400/4-1  
Podgorica, 09.03.2021. godine

**Univerzitet Crne Gore  
Odbor za doktorske studije**

Poštovani,

U skladu sa članom 35 stav 3 i člana 55 Pravila doktorskih studija, dostavljamo Odluku Vijeća Medicinskog fakulteta o usvajanju Izvještaja Komisije za ocjenu podobnosti teme doktorske disertacije i inoviranu prijavu teme doktorske disertacije, kandidata dr med Emira Muzurovića.

S poštovanjem,

**MEDICINSKI FAKULTET  
DEKAN,**  
  
**Prof. dr Miodrag Radunović**

**UNIVERZITET CRNE GORE**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**Broj: 400/4**  
**Podgorica, 09.03.2021. godine**

Na osnovu člana 64 stav 2 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, a u skladu sa članom 35 i 55 Pravila doktorskih studija Vijeće Medicinskog fakulteta na elektronskoj sjednici održanoj dana 08-09.03.2021. godine donijelo je

**ODLUKU**

1. Usvaja se Izvještaj Komisije za ocjenu podobnosti teme doktorske disertacije i kandidata dr med Emira Muzurovića , broj:132/4 od 25.02.2021. godine.
2. Predlaže se Senatu UCG da prihvati kao podobnu doktorsku tezu pod nazivom „**Odgovor parathormona (PTH) i kalcitonina (CT) nakon kalcijumske infuzije kod pacijenata sa primarnim hiperparatireoidizmom (PHPT) prije i poslije paratireoidektomije**“ kandidata dr med Emira Muzurovića.
3. Odluka Vijeća i Izvještaj Komisije iz tačke 1 ove odluke i novi obrazac prijave radnog naziva doktorske teze (obrazac PD), broj: 132/5 od 25.02.2021. godine, dostavlja se Centru za doktorske studije i Senatu Univerziteta Crne Gore, na dalju realizaciju.

**OBRAZLOŽENJE**

Dr med Emir Muzurović podnio je prijavu radnog naziva doktorske teze pod nazivom “Odgovor parathormona (PTH) i kalcitonina (CT) nakon kalcijumske infuzije kod pacijenata sa primarnim hiperparatireoidizmom (PHPT) prije i poslije paratireoidektomije“ dana 14.10.2020. godine (Broj prijave: 1734).

Senat Univerziteta Crne Gore na sjednici održanoj 21.01.2021. godine imenovao je Komisiju za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidata dr med Emira Muzurovića u sastavu prof. dr Milica Martinović, prof. dr Snežana Vujošević i prof. dr Marina Ratković.

Kandidat je pred navedenom Komisijom javno obrazložio ciljeve i očekivane rezultate, odnosno izložio istraživački program doktorske teze, dana 18.02.2021. godine. Komisija je podnijela Vijeću Medicinskog fakulteta Izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske disertacije broj:132/4 od 25.02.2021. godine. Shodno stavu 7 tačke 3.6 Vodiča za doktorske studije, kandidat je postupio po primjedbama Komisije i dostavio inoviranu verziju prijave teme doktorske disertacije broj: 132/5 od 25.02.2021. godine.

Vijeće Medicinskog fakulteta na elektronskoj sjednici održanoj dana 08-09.03.2021. godine, nakon razmatranja izvještaja Komisije broj: 132/4 od 25.02.2021. godine i nove prijave broj: 132/5 od 25.02.2021. godine, odlučilo je kao u dispozitivu ove odluke.

**VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTETA**  
**PREDSJEDAVAJUĆI,**

**Prof. dr Miodrag Radunović, dekan**





## OCJENA PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr Emir Muzurović
Fakultet	Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	06/07
Podaci o magistarskom radu	
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Odgovor parathormona (PTH) i kalcitonina (CT) nakon kalcijumske infuzije kod pacijenata sa primarnim hiperparatireoidizmom (PHPT) prije i poslije paratireoidektomije
Na engleskom jeziku	Parathyroid hormone (PTH) and calcitonin (CT) response after calcium infusion in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) before and after parathyroidectomy
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	09.03.2021.
Naučna oblast doktorske disertacije	Endokrinologija/Interna medicina
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore (studijski program Medicina)	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
<p>Javna odbrana polaznih istraživanja doktorske disertacije kandidata dr med. Emira Muzurovića održana je 18.02.2021.godine, sa početkom u 13h30 minuta, u Sali za sastanke (dekanat) na Medicinskom fakultetu Univerziteta Crne Gore, pred komisijom u sastavu:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Prof.dr Milica Martinović - redovni profesor Medicinskog fakulteta UCG (predsjednica komisije),</li><li>2. Prof.dr Marina Ratković - redovni profesor Medicinskog fakulteta UCG (član komisije)</li><li>3. Prof.dr Snežana Vujošević - redovni profesor Medicinskog fakulteta UCG (mentor)</li></ol> <p>U uvodnom dijelu tridesetominutnog izlaganja kandidat je obrazlagao predloženu temu i izložio do sada najvažnije rezultate koji su ostvareni u ovoj oblasti istraživanja u svijetu. Nakon toga kandidat je upoznao komisiju sa pravcima istraživanja, definisao ciljeve i hipoteze koje će biti provjerene tokom disertacije, izložio plan i metodologiju istraživanja, kao i očekivane rezultate i naučni doprinos istraživanja.</p> <p>Na kraju izlaganja kandidata, članovi Komisije su postavili pitanja na koja je kandidat vrlo uspješno odgovorio i dali sugestije i komentare za nastavak rada na tezi.</p> <p>Na kraju odbrane, Komisija je jednoglasno donijela odluku da je kandidat uspješno odbranio podobnost teme doktorske disertacije.</p>	



**B. OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE**

**B1. Obrazloženje teme**

Primarni hiperparatireoidizam (PHPT) predstavlja treće najčešće endokrinološko oboljenje, nakon šećerne i bolesti štitaste žlijezde. Obzirom da su za PHPT odgovorni tumorski entiteti (adenom, hiperplazija i karcinom) paratiroidnih žlijezda sa vrlo ozbiljnim posljedicama, vrlo je važno raditi na istraživanjima u ovoj oblasti.

Parathormon (PTH) je glavni sistemski regulator koncentracije kalcijuma (Ca), fosfora i aktivne forme vitamina D (1,25 OH<sub>2</sub> vitamina D) i ćelijske aktivnosti u kostima (1). Glavne paratiroidne ćelije paratiroidnih žlijezda sekreću PTH u sistemsku cirkulaciju, a glavni stimulusi za sekreciju PTH su nizak nivo jonizovanog Ca (Ca<sup>++</sup>) (preko Ca<sup>++</sup>-senzing receptora) i nizak nivo 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D (1). S druge strane, kalcitonin (CT) je hipokalcemični peptidni hormon koji djeluje kao fiziološki antagonist PTH i čija je sekrecija pod direktnom kontrolom Ca<sup>++</sup> (2). Značaj CT kao hipokalcemičnog hormona u humanoj populaciji je prema dosadašnjim saznanjima značajno manji u odnosu na životinjske vrste (2), ali u posljednjem periodu značajno privlači pažnju obzirom na povećan njegov značaj u endokrinološkim tumorima i tumorskim sindromima.

Sekrecija PTH kod zdravih je regulisana dominantno preko dva receptora glavnih paratiroidnih ćelija: Ca-senzing receptora (CaSR) i nuklearnog VDR receptora. U normalnim uslovima, porast nivoa Ca<sup>++</sup> u serumu, kao i porast nivoa aktivne forme 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D, dovodi do supresije sekrecije PTH, dok hipokalcemija i hipovitaminoza D dovode do pojačane sekrecije PTH, a sve sa razlogom održavanja homeostaze Ca<sup>++</sup> i fosfora.

Sekrecija CT je (kao i kod PTH) modifikovana putem CaSR. Međutim, dok vezivanje Ca<sup>++</sup> za CaSR suprimira PTH sekreciju, CT sekrecija je stimulirana. Mehanizam suprotnog odgovora kalcitonina i PTH nakon aktivacije CaSR, nije poznat. Vezivanje Ca<sup>++</sup> za CaSR kod sekrecije kalcitonina, dovodi do aktivacije signalnih puteva koji dovode do fuzije sekretornih granula za membranu i potenciranja transkripcije kalcitoninskog gena. Kalcitonin je product CALC-I gena, na hromozomu 11. Biosintetski sekretorni put kalcitonina uključuje seriju kompleksnih modifikacija: nakon biosinteze ProCT, sukcesivni proteolitički procesi se odvijaju unutar Goldžijevog aparata i kasnije unutar sekretornih granula. Ovi procesi se odvijaju pod dejstvom prohormon konvertaznih enzima (PCs) (3).

U populaciji zdravih ljudi, inicijalno se smatralo da je značaj kalcitonina nadvladan dejstvom drugih kalcitropnih hormona, PTH i 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D. U svijetlu novih rezultata sprovedenih i objavljenih istraživanja poslednjih godina, značajno se mijenja shvatanje mjesta kalcitonina i PTH u homeostazi kalcijuma, posebno kod pacijenata kod kojih je ona već narušena.

PHPT je endokrinološko oboljenje koga karakteriše autonomna sekrecija PTH od strane izmijenjenih paratiroidnih žlijezda (adenom, hiperplazija ili karcinom), koju prati povišen (neadekvatno visok) nivo Ca<sup>++</sup> i snižene vrijednosti fosfora. U PHPT autonomna sekrecija PTH dovodi do posljedične hiperkalcemije. Obzirom da se radi o autonomnoj sekreciji PTH, uprkos hiperkalcemiji i najčešće povišenim odnosom 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D/25OH vitamina D, nivo PTH ostaje i dalje visok. To nameće jako bitno pitanje, kakva je funkcija Ca-senzing receptora i VDR receptora u glavnim ćelijama u PHPT. Takođe nije poznato da li glavne ćelije u promijenjenim paratiroidnim žlijezdama (adenom, hiperplazija, karcinom) u PHPT zadržavaju svojstvo da suprimuju sekreciju PTH na dodatno povećanje nivoa Ca. Stoga je jako bitno utvrditi da li se naglim promjenama kalcijuma (dodatni brzi porast kalcijuma na hroničnu hiperkalcemiju što se dešava tokom kalcijumskog testa) uz pomoć brze kalcijumske infuzije može uticati na sekreciju PTH preko Ca-senzing receptora. Dalje, nakon paratiroidektomije u PHPT, normalizuje se nivo PTH i Ca<sup>++</sup>. U daljem toku je vrlo bitno utvrditi sekretorni odgovor PTH nakon kalcijumske infuzije paratiroidektomisanih pacijenata.



CT ima vrlo slab učinak na koncentraciju Ca u plazmi kod odrasle osobe. Razlog za ovo je dvojak. Prvo, svako početno smanjenje koncentracije  $Ca^{++}$  izazvano CT dovodi za nekoliko sati do velikog povećanja sekrecije PTH, koji u potpunosti nadvlada učinak CT. Drugo, kod odrasle osobe, dnevna količina apsorbiranog i deponovanog Ca je vrlo mala, pa čak i kada se CT-om izazove smanjenje apsorpcije a povećanje deponovanja, to ima samo mali uticaj na koncentraciju Ca u plazmi. Povećanje Ca u plazmi za 10% odmah izaziva povećanje sekrecije CT za dva ili više puta. To je drugi hormonski mehanizam povratne sprege koji obezbjeđuje kontrolu koncentracije kalcijuma u plazmi, a djeluje tačno suprotno paratireoidnom hormonskom sistemu. Međutim, postoje dvije glavne razlike između kalcitoninskog i paratireoidnog sistema povratne sprege. Prvo, kalcitoninski mehanizam djeluje brže dostižući maksimalnu aktivnost za manje od jednog sata, za razliku od paratireoidnog sistema kome je potrebno 3 do 4 sata od početka sekrecije do postizanja maksimalne aktivnosti. Druga razlika je u tome što kalcitoninski mehanizam djeluje uglavnom kao kratkoročni regulator koncentracije jona kalcijuma (iz tog razloga je bitno utvrditi navedene promjene nakon brze infuzije kalcijuma), jer ga veoma brzo nadvlada mnogo snažniji paratireoidni kontrolni sistem. Takođe, kao odgovor na stimulaciju CT dolazi do „down“ regulacije receptora za CT na osteoklastima (4).

Očekivani odgovor na hiperkalcemiju u PHPT je porast nivoa CT u serumu da bi se savladala hiperkalcemija. Kubler i saradnici, u svom radu, su pokazali da postoji negativna korelacija između visokih vrijednosti nivoa PTH i Ca s jedne strane i CT s druge strane, stavljajući akcenat na činjenicu da su pacijenti sa najvišim vrijednostima PTH imali najniže vrijednosti CT. Njihov zaključak da je moguće da postoji direktan supresivni efekat PTH na CT sekreciju (5). Međutim, u PHPT vrijednosti CT variraju od normalnih do blago povišenih uprkos perzistentnoj hiperkalcemiji. U radovima Hejnen G i saradnika, hiperkalcitonemija nije bila uobicajen homeostazni odgovor u PHPT (6). Relativno niske vrijednosti nivoa CT u PHPT mogu reflektovati smanjenje sinteze, skladistenjai/ilisekrecije CT u hronicnom hiperkalcemijskom stanju, ili promjena „tačke setovanja“ za sekreciju CT (7).

Ispitivanjem sekretornog kapaciteta PTH i CT, nakon kalcijumske infuzije (tokom kalcijumskog testa), kod pacijenata sa PHPT, prije i nakon paratireoidnektomije može se dobiti odgovor na više klinički značajnih pitanja. Prvo, na osnovu nivoa supresije sekrecije PTH u PHPT prije i nakon paratireoidnektomije (nakon kalcijumske infuzije), može se zaključiti o funkcionalnosti Ca-senzing receptora promijenjenih paratireoidnih žlijezda u PHPT, o čemu do sada ima jako malo podataka u literaturi. Drugo, takođe se može vidjeti da li postojanje PHPT mijenja CT odgovor tokom kalcijumskog testa, što ima vrlo veliki značaj u naslednim tumorskim sindromima (u slučaju istovremenog postojanja PHPT i medularnog karcinoma tireoidne u sklopu MEN [multipla endokrini neoplazija] sindroma). Treće, rezultati korelacije patohistološkog nalaza (operisanih paraštitastih žlijezda) sa promjenom sekretornog odgovora PTH i CT prije i poslije paratireoidnektomije, eventualno bi mogli imati značaj u predviđanju patohistološkog entiteta PHPT (adenom, hiperplazija ili eventualno karcinom) i prije operativnog liječenja što ima veliki značaj za hirurga.

Ispitivanje sprovedeno kod pacijenata sa PHPT može rasvijetliti odnos dva bitna sistema koji su odgovorni za homeostazu kalcijuma: paratireoidnog (glavne ćelije paratireoidnih žlijezda) i kalcitoninskog (C-ćelije tireoidne žlijezde) sistema povratne sprege. Najveća prednost našeg budućeg ispitivanja je to što do sada oba homeostazna sistema (paratireoidni i kalcitoninski), kao i njihov međusobni odnos do sada nijesu ispitivani u isto vrijeme u populaciji.

## B2. Ciljevi i hipoteze

Ciljevi rada su:



- 1) ispitivanje odgovora parathormona (sekretornog odgovora glavnih paratireoidnih ćelija), na akutno povećanje nivoa kalcijuma (Ca) u serumu, putem kalcijumske infuzije, kod pacijenata koji su izloženi hroničnoj hiperkalcemiji u PHPT, prije i nakon paratireoidnektomije hiperfunkcionalne/hiperfunkcionalnih paratireoidnih žlijezda;
- 2) ispitivanje kalcitoninskog (CT) sekretornog odgovora C ćelija štitaste žlijezde), na akutno povećanje nivoa kalcijuma (Ca) u serumu, putem kalcijumske infuzije, kod pacijenata koji su izloženi hroničnoj hiperkalcemiji u primarnom hiperparatireoidizmu(PHPT), prije i poslije paratireoidnektomije hiperfunkcionalne/hiperfunkcionalnih paratireoidnih žlijezda;
- 3) ispitivanje korelacije dobijenih odgovora nakon kalcijumske infuzije sa patohistološkim nalazom dobijenim nakon paratireoidnektomije (adenom, hiperplazija ili karcinom);
- 4) ispitivanje razlike u odgovoru parathormona u PHPT prije i poslije paratireoidnektomije i odgovora u grupi kontrolnih ispitanika (zdrava kontrola);
- 5) ispitivanje razlike u odgovoru kalcitonina u PHPT prije i poslije paratireoidnektomije i odgovora u grupi kontrolnih ispitanika (zdrava kontrola);
- 6) upoređivanje AUC („area under the curve“), površine ispod krive, za kalcitonin, PTH, jonizovani kalcijum tokom kalcijumskog testa;
- 7) ispitivanje stepena povezanosti između jonizovanog kalcijuma, PTH i kalcitonina u bazalnim uslovima i tokom vremena testa prije i poslije paratireoidnektomije kod pacijanata sa PHPT.

**Hipoteze rada su:**

**H1:**Kod pacijenata sa PHPT stepen suprimovanja sekrecije PTH, tokom kalcijumskog testa, je manji u poređenju sa zdravim ispitanicima.

**H2:**Sekretorni odgovor kalcitonina tokom kalcijumskog testa kod pacijenata sa PHPT je atenuiran u odnosu na zdrave ispitanike.

**H3:**Stepen supresije PTH tokom kalcijumskog testa je izraženiji nakon paratireoidnektomije hiperfunkcionalne paraštitaste žlijezde kod pacijenata sa PHPT, u poređenju sa zdravim ispitanicima.

**H4:**Nakon paratireoidnektomije hiperfunkcionalne paraštitaste žlijezde, kod pacijenata sa PHPT, odgovor kalcitonina se oporavlja do nivoa kao kod zdravih ispitanika.

**B3. Metode i plan istraživanja**

Naše ispitivanje će biti sprovedeno na Internoj klinici/Odjeljenju endokrinologije Kliničkog Centra Crne Gore. U radu će biti ispitano 60-80 pacijenata, podijeljenih u dvije grupe:

- 1) Pacijenti sa primarnim hiperparatireoidizmom (**PHPT grupa**) - sa klinički i laboratorijski postavljenom dijagnozom i potvrđenom lokalizacionim radiološkim i nuklearnim ispitivanjem (ultrazvuk, kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonanca i MIBI scintigrafija).
- 2) Zdrava kontrolna grupa („**healthy control**“- **HC grupa** koja će biti sačinjena od zdravih ispitanika prilagođenih prema dobi i polu).

PHPT grupu će sačinjavati hemodinamski i respiratorno stabilni bolesnici sa PHPT, bez stanja i komorbiditeta koji bi potencijalno mogli uticati na planirano ispitivanje. Pisana saglasnost će biti tražena od svakog ispitanika u istraživanju.

Kriterijumi isključivanja prije paratireoidnektomije:

- hronična autoimuna bolest štitaste žlijezde,
- nodularna bolest štitaste žlijezde i papilarni i medularni tireoidni karcinomi,
- neuroendokrini tumori,



- trudnoća i laktacija,
- renalna insuficijencija (eGFR 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, mikro i makroalbuminurija),
- Novo vitamina D u serumu ispod referentnog opsega
- trudnoća i laktacija,
- Lična i porodična anamneza -MEN
- produženo uzimanje nekih lijekova- omeprazol, kortikosteroidi, beta blokatori, glukagon, itd).

Uzorci krvi će biti uzimani:

- 1) u bazalnim uslovima našte (nakon 30 minuta mirovanja) i
- 2) tokom sprovođenja kalcijumskog testa u 0 minutu (vrijeme počinjanja testa) kao i 1, 2, 3, 5, 8 i 10 minutu nakon brze infuzije kalcijuma.

Svim pacijentima će biti određene vrijednosti PTH, CT i jonizovanog kalcijuma prije i nakon brze infuzije kalcijum glukonata- kalcijumski test (2.5 mg Ca/kg tokom trideset sekundi, uzorci krvi će se uzimati bazno i nakon stimulacije po gore navedenom protokolu). CT će biti mjereno u serumu na automatizovanom aparatu AUTOMATIC GAMMA COUNTER, imunoradiometrijskim esejom (IRMA-HCT). Referentne vrijednosti: 0-10 ng/l. Intact PTH će biti mjereno u serumu na automatizovanom aparatu AUTOMATIC GAMMA COUNTER, imunoradiometrijskim esejom (ELSA-PTH). Referentne vrijednosti: 0-80 ng/l. Jonizovani kalcijum (Ca<sup>++</sup>) će biti mjereno u serumu na aparatu 9180 Roche, potenciometrija- jon selektivna elektroda. Referentne vrijednosti su od 1.12-1.32 mmol/l.

Hiperkalcitonemija (**HCT**) u bazalnim uslovima će biti definisana kao CT >10 ng/l. **PTHmin** će predstavljati najniži nivo PTH dostignut tokom CIT. **CTmax** će predstavljati maksimalne dostignute vrijednosti tokom CIT. Procenat PTH supresije (**PTHsup[%]**) će biti izračunat uz pomoć formule:  $PTHsup(\%) = 1 - (PTHmin/PTH\ 0' \times 100)$ . Stimulisani porast CT (**CTsi**) će biti izračunat uz pomoć formule:  $CTsi = CTmax/CT\ 0'$ .

Nakon operativnog liječenja (indikovanog prema važećim vodičima) pacijentima će nakon mjesec dana biti ponovljeno ispitivanje- kalcijumski infuzioni test po istom, gore navedenom protokolu. Kriterijum isključivanja nakon operacije:

- Pacijenti kojima je potrebna suplementacija vitaminom D i kalcijumom >1 nedjelje nakon operacije.

Tokom i nakon operativnog liječenja, operisano tkivo (paratireoidne žlijezde) će biti upućeno na patohistološku analizu. U daljem toku će dobiti rezultati tokom kalcijumskog infuzionog testa biti korelisani i sa patohistološkim nalazom (razlike u odgovoru kod pacijenata sa adenomom, hiperplazijom ili karcinomom paratireoidnih žlijezda).

Za **statističku obradu** primarnih podataka koristiti će se:

- the Statistical Package for the Social Sciences (**SPSS**) ver. 17.0 for Windows and **MedCalc** statistical software (Ostend, Belgium).
- Veličina uzorka i varijable determinišu korištenje **medijane** (min, max), uz korištenje neparametrijskih testova.
- Nominalne varijable će biti prezentovane kroz frekvencije.
- Razlike između dvaju nezavisnih numeričkih varijabli će biti testirane **Mann-Whitney** testom, i između zavisnih varijabli **Wilcoxon** testom.
- Za razlikovanje kategorijskih varijabli koristiti će se  **$\chi^2$  test** or **Fisherov test**.
- Korelaciona analiza će biti izvedena **Spirmanovim testom**.



- ROC analiza će biti korištena za razlikovanje pacijenata sa PHPT i HC, kao i PTG adenoma i hiperplazije (prediktivna vrijednost markera će biti procijenjena kao površina ispod krive (AUC) sa 95% CI.
- Optimalne cut-off vrijednosti će biti izračunate uz pomoć **Youden indeksa**.
- Nivo statističke značajnosti  $p < 0.05$ .

#### B4. Naučni doprinos

S obzirom na činjenice navedene u obrazloženju teze, pregledima ranijih istraživanja, kao i elaboriranom metodološkom pristupu, navodimo glavne aspekte očekivanog naučnog doprinosa ove disertacije:

1) ovo istraživanje daće doprinos savremenijem i boljem razumijevanju fiziološke/patofiziološke uloge kalcitonina tj. mijenja i poboljšava tradicionalno shvatanje mjesta kalcitonina i PTH u homeostazi kalcijuma u humanoj populaciji, posebno kod pacijenata kod kojih je ona već narušena (kao što je i slučaj u primarnom hiperparatiroidizmu), što je posljednjih godina u novijim istraživanjima nagovješteno;

2) veliki značaj ovoj temi daje činjenica da se po prvi put ispituje odgovor i kalcitonina i PTH u istoj grupi pacijenata sa primarnim hiperparatiroidizmom (broj ispitanika koji se planira uključiti u naše istraživanje značajno prevazilazi broj ispitanika u svim pojedinačnim do sada objavljenim studijama u svijetu, na ovu temu), sa ciljem sveobuhvatnijeg razumijevanja dinamike sekrecija nakon opterećenja kalcijumom oba hormona u isto vrijeme, što predstavlja ozbiljan, inventivan i aplikabilan naučni doprinos u boljem sagledavanju međusobne interakcije kalcitropnih hormona, kalcitonina i PTH;

3) naučni doprinos i prednost našeg istraživanja je takođe činjenica da će se koristiti po prvi put standardizovan endokrinološki kalcijumski infuzioni test kod pacijenata sa primarnim hiperparatiroidizmom (u potpunosti bezbjedan i već implementiran u svijetu u drugim tumorskim patologijama – npr. medularni tireoidni karcinom (MTC)), što prema podacima iz literature do sada nije rađeno u svijetu.

4) Očekivani rezultati našeg istraživanja će značajno proširiti razumijevanje promjene sekrecije kalcitropnih hormona (kalcitonina i PTH) kod pacijenata sa primarnim hiperparatiroidizmom i dovesti će da se ovaj test (u formi standardizovanog dijagnostičkog protokola) koristi u dijagnostičke i diferencijalno dijagnostičke svrhe kod pacijenata sa primarnim hiperparatiroidizmom, što do sada nije bio slučaj, a sve sa ciljem implementacije njegovog korištenja prvo u Crnoj Gori a zatim i šire u drugim dijelovima svijeta; ovo predstavlja svojevrsan naučni doprinos.

5) Naše istraživanje će otvoriti nove poglede i na još jedno vrlo bitno kliničko pitanje, da li je moguće na osnovu odgovora PTH i CT tokom kalcijumske infuzije predvidjeti eventualno o kojem se patohistološkom entitetu radi u PHPT, što može biti od velikog značaja za izbor hirurškog pristupa kod pacijenata sa primarnim hiperparatiroidizmom.

#### B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

Istraživanja predložene doktorske disertacije će biti obavljena na Internoj Klinici/Odjeljenju endokrinologije Kliničkog Centra Crne Gore u saradnji sa Centrom za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog centra Crne Gore. Svi potrebni materijali i oprema su kandidatu na raspolaganju, te je istraživanje organizaciono i finansijski izvodljivo.

**Popis literature:**



- 1)Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringham FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl- terminal ligands. *Endocr Rev.* 2005;26:78-113.
- 2)Felsenfeld AJ, Levine BS. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten?. *Clin Kidney J.* 2015;8:180-187.
- 3)Becker L, Nylen ES, Choen R, Silva OL, Snider RH. Calcitonin gene family of peptides. In "Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism"(KL Becker ed.) 2nd ed.1995;2nd ed,pp.474-483.
- 4)Takahashi S, Goldring S, Katz M, Hilsenbeck S, Williams R, Roodman GD. Downregulation of calcitonin receptor mRNA expression by calcitonin during human osteoclast-like cell differentiation. *J Clin Invest.* 1999;95:161-71.
- 5)Kubler N, Krause U, Wagner PK, Beyer J, Rothmund M. The effect of high parathyroid hormone concentration on calcitonin in patients with primary hyperparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol.* 1987;90:324-330.
- 6)Heynen G, Franchimont P. Human calcitonin radioimmunoassay in normal and pathological conditions. *Eur J Clin Invest.* 1974;4:213-222.
- 7)Baylin S, Bailey A, Hsu T, Foster G. Degradation of human calcitonin in human plasma. *Metab Clin Exp.* 1977;26:1345-1354.
- 8)Broadus AE, Deftos LJ, Bartter FC. Effects of the intravenous administration of calcium on nephrogenous cyclic AMP: use as a parathyroid suppression test. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978;46:477-487.
- 9)Lips P, Netelenbos JC, van Doorn L, Hackeng WH, Lips CJ. Stimulation and suppression of intact parathyroid hormone (PTH1-84) in normal subjects and hyperparathyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;35:35-40.
- 10)Sørensen H, Schwarz P, McNair P, Hyldstrup L, Transbøl I. Calcium clamp technique: Suppression of serum intact PTH by induced hypercalcaemia in normal man and primary hyperparathyroidism. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.* 1992;52:457-465.
- 11)Malberti F, Farina M, Imbasciati E. The PTH-calcium curve and the set point of calcium in primary and secondary hyperparathyroidism. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1999;14:2398-2406,
- 12)Cetani F, Picone A, Cerrai P, Vignali E, Borsari S, Pardi E, et al. Parathyroid expression of calcium-sensing receptor protein and in vivo parathyroid hormone-Ca(2+) set-point in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4789-4794.
- 13)Potts JT. Harrison's principles of internal medicine.15th ed. New York: McGraw Hill, Health Professions Division;2004,p.2205-2220.
- 14)Titon I, Cailleux-Bounacer A, Basuyau JP, Lefebvre H, Savouré A, Kuhn JM. Evaluation of a standardized short-time calcium suppression test in healthy subjects: interest for the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:351-357.
- 15)Hagag P, Kummer E, Weiss M. Primary Hyperparathyroidism: Role of the Preoperative Oral Calcium Loading Test in the Differential Diagnosis Between Adenoma and Hyperplasia. *Calcified Tissue International.* 2008;83:404-413.
- 16)Zhao L, Zhang MJ, Zhao HY, et al. PTH inhibition rate is useful in the detection of early-stage primary hyperparathyroidism. *Clinical Biochemistry.* 2011;44:844-848.
- 17)Zhu X, Shan C, Zhu Q, et al. Clinical value of calcium load test in differential diagnosis of different types of hyperparathyroidism. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:5445-5452.
- 18)Castellano E, Attanasio R, Latina A, Gennaro M, Boriano A, Borretta G. Increased serum calcitonin in sporadic primary hyperparathyroidism is uncommon occurrence. *Endocrine Practice.* 2019;25:1279-1285.



- 19)Raue F, Deutschle I, Kuntzel C et al. Reversible diminished calcitonin secretion in the rat during chronic hypercalcemia. *Endocrinology*.1984;115:2362–2367.
- 20)Freake HC,MacIntyre I. Specific binding of 1,25-dihydroxycholecalciferol in human medullary thyroid carcinoma. *Biochem J*. 1982;206:181–184.
- 21)Naveh-Many T, Silver J. Regulation of calcitonin gene transcription by vitamin D metabolites in vivo in the rat. *J Clin Invest*. 1988;81:270-273.
- 22)Naveh-Many T, Raue F, Grauer A et al. Regulation of calcitonin gene expression by hypocalcemia, hypercalcemia, and vitaminDintherat.*JBoneMinerRes*1992;7:1233–1237.
- 23)Naveh-Many T, Friedlaender M, Mayer H et al. Calcium regulates parathyroid hormone messenger ribonucleic acid mRNA, but not calcitonin mRNA in vivo in the rat. Dominant role of 1,25-dihydroxyvitamin D. *Endocrinology*. 1989;125:275–280.
- 24)Wang W, Lewin E, Olgaard K. Role of calcitonine in the rapid minute-to-minute regulation of plasma Ca<sup>++</sup> homeostasis in the rat. *Eur J Clin Invest*. 2002;32:674-681.
- 25)Scherubl H, Raue F, Zopf G et al. Reversible desensitization of calcitonin secretion by repetitive stimulation with calcium. *Mol Cell Endocrinol*. 1989;63:263–266.
- 26)Parthemore JG, Deftos LJ. Calcitonin secretion in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;49:223–226.
- 27)Torrington O, Bucht E, Sjoberg HE. Decreased plasma calcitonin response to acalcium clamp in primary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1985;108:372–376.
- 28)Rourke KM, Kohn CW, Levine AL et al. Rapid calcitonin response to experimental hypercalcemia in healthy horses. *Domest Anim Endocrinol*. 2009;36:197–201.
- 29)Parthemore JG, Deftos LJ, Bronzert D. The regulation of calcitonin in normal human plasma as assessed by immunoprecipitation and immunoextraction. *J Clin Invest*. 1975;56:835-841.
- 30)Hillyard CJ, Cooke TJ, Coombes RC, Evans A, MacIntyre I. Normal plasma calcitonin: circadian variation and response to stimuli. *Clin. Endocrinol*. 1977;6:291-298.
- 31)Heath H, Sizemore GW. Plasma calcitonin in normal man. Differences between men and women. *J Clin Invest*. 1977;60:1135-1140.
- 32)Silva OL, Snider RH, Becker KL. 1974. Radioimmunoassay of calcitonin in human plasma. *Clin.Chem*. 1974;20:337-339.
- 33)Coombes RC, Hillyard C, Greenberg PB, MacIntyre I. Plasma-immunoreactive-calcitonin in patients with non-thyroid tumours. *Lancet*. 1974;1:1080-3.
- 34)LiVolsi VA, Feind CR, LoGerfo P, Tashjian AH Jr. Demonstration by immunoperoxidase staining of hyperplasia of parafollicular cells in the thyroid gland in hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;37:550-9.
- 35)Deftos LJ, Bury AE, Habener JF, Singer FR, Potts JT. 1971. Immunoassay for human calcitonin. II. Clinical studies. *Metab. Clin. Exp*. 1971;20:1129-1137.
- 36)Tashjian AH, Melvin W, Voelkel EF, Howland BG, Zuckerman JE, Minking C. In *Calcium, Parathyroid Hormone and the Calcitonins*. R. V. Talmage and P. L. Munson, editors. Excerpta Medica, Amsterdam. 97-112.
- 37)Morita R, Fukunaga M, Yamamoto I, Mori T, Torizuki K. 1975. Radioimmunoassay for human calcitonin employing synthetic calcitonin M: its clinical application. *Endocrinol JPN*. 1975;22: 419-426.
- 38)Adachi I, Abe K, Tanaka M, Yamaguchi K, Miyakawa S. Plasma human calcitonin (hCT) levels in normal and pathologic conditions, and their responses to short calcium or tetragastrin infusion. *Endocrinol Jpn*. 1976;23:517-26.
- 39)Silva OL, Becker KL, Doppman JL, Snider RH, Moore CF. Calcitonin levels in thyroid-vein blood of man. *Am J Med Sci*. 1975;269:37-41.
- 40)Lambert PW, Heath H 3rd, Sizemore GW. Pre- and postoperative studies of plasma calcitonin in primary hyperparathyroidism. *J Clin Invest*. 1979;63:602-608.



41) Borget I, De Pourville G, Schlumberger M. Editorial: Calcitonin determination in patients with nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:425-7.

42) Costante G, Durante C, Francis Z, Schlumberger M, Filetti S. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5:35-44.

**Mišljenje i prijedlog komisije**

Nakon uvida u priloženu dokumentaciju, izlaganje kandidata, diskusije i implementacije datih sugestija, Komisija je zaključila da:

- je predložena tema vrlo aktuelna, inovativna i zadovoljava nivo doktorske disertacije;
- su ciljevi i hipoteze vrlo jasno definisani;
- su metodologija i plan istraživanja vrlo detaljno planirani i opisani;
- je naučni doprinos istraživanja prepoznatljiv i vrlo značajan u razjašnjavanju dinamike sekrecije kalcitonina i parathormona u stanju hronične hiperkalcemije, kao i njegove uloge u dijagnostičke i diferencijalno-dijagnostičke svrhe kod pacijenata sa primarnim hiperparatireoidizmom.

Imajući u vidu navedeno, Komisija je dala pozitivnu ocjenu o podobnosti teme doktorske disertacije kandidata dr Emira Muzurovića.

Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvate ovaj izvještaj i odobre nastavak rada na doktorskoj disertaciji.

**Prijedlog izmjene naslova**

**Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora**

**Planirana odbrana doktorske disertacije**

Poslednji kvartal 2021.godine ili prva polovina 2022.godine

**Izdvojeno mišljenje**

(popuniti ukoliko neki član komisije ima izdvojeno mišljenje)

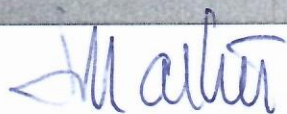

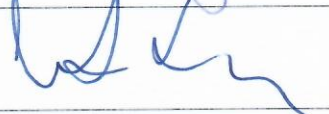
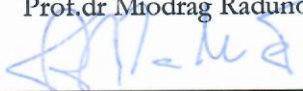
Ime i prezime

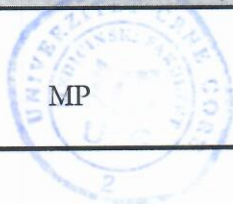
**Napomena**

**ZAKLJUČAK**

Predložena tema po svom sadržaju <b>odgovara</b> nivou doktorskih studija	<b>DA</b>	<b>NE</b>
Tema je <b>originalan</b> naučno-istraživački rad koji odgovara međunarodnim kriterijumima kvaliteta disertacije	<b>DA</b>	<b>NE</b>
Kandidat <b>može</b> na osnovu sopstvenog akademskog kvaliteta i stečenog znanja da uz adekvatno mentorsko vođenje realizuje postavljene cilj i dokaže hipoteze	<b>DA</b>	<b>NE</b>



<b>Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata</b>	
Prof. dr Milica Martinović Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, Crna Gora	
Prof. dr Marina Ratković Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, Crna Gora	
Prof. dr Snežana Vujošević Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, Crna Gora	
(Titula, ime i prezime, ustanova i država člana komisije)	
(Titula, ime i prezime, ustanova i država člana komisije)	
U Podgorici,	<b>DEKAN</b> <b>Prof. dr Miodrag Radunović</b> 





## PRILOG

<b>PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA</b>	
1. Prof.dr Milica Martinović - redovni profesor Medicinskog fakulteta UCG (predsjednica komisije)	1. S obzirom da se radi o istraživanju sa do sada najvećim planiranim brojem pacijenata u ovoj oblasti u svijetu, koliki je najmanji broj pacijenata sa primarnim hiperparatireoidizmom neophodan za ovo istraživanje da bi se dobili validni statistički podaci? 2. Obzirom na inovativnost ideje, da li se očekuje da navedeno istraživanje postane standard u dijagnostici i diferencijalnoj dijagnostici primarnog hiperparatireoidizma?
2. Prof.dr Marina Ratković - redovni profesor Medicinskog fakulteta UCG (član komisije)	1. Da li je moguće koristiti kalcijumski infuzioni test i kod pacijenata sa sekundarnim i tercijarnim hiperparatireoidizmom u svrhu dijagnoze i dijafencijalne dijagnoze hiperparatireoidizma?
3. Prof.dr Snežana Vujošević - redovni profesor Medicinskog fakuleta UCG (mentor)	1. Da li postoji centralna regulacija sekrecije kalcitropnih hormona, kalcitonina i PTH?
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
<b>PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI</b>	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
<b>ZNAČAJNI KOMENTARI</b>	





UNIVERZITET CRNE GORE MEDICINSKI FAKULTET			
Primjeno:	25.02.2021		
Org. jed.	Broj	Prilog	Vrijednost
med	13215		

UNIVERZITET CRNE GORE  
Obrazac PD: Prijavate medoktorske disertacije

## PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr Emir Muzurović
Fakultet	Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	06/07
Ime i prezime roditelja	Muharem Muzurović
Datum i mjesto rođenja	26.10.1981. godine
Adresa prebivališta	Avda Međedovića 76/6, 81000 Podgorica, Crna Gora
Telefon	0038263233648, 0038267306300
E-mail	<a href="mailto:dremir@t-com.me">dremir@t-com.me</a> , <a href="mailto:emir@ucg.ac.me">emir@ucg.ac.me</a>
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	<p><b>2015-2017</b> Uža specijalizacija endokrinologije u Kliničkom Centru Srbije, Univerzitet u Beogradu, <b>ocjena A</b></p> <p><b>2009-2013</b> Specijalizacija Interne medicine u Kliničkom centru Crne Gore i Kliničkom Centru Srbije (Univerzitet u Beogradu), diplomirao 28. 10. 2013. <b>sa odličnom ocjenom</b></p> <p><b>2007- i dalje</b> Student doktorskih studija na Medicinskom fakultetu u Podgorici, Univerziteta Crne Gore (prosječna ocjena na doktorskim studijama u dosadašnjem toku <b>9.83</b>).</p> <p><b>2000/2001 do 2006/2007</b> Medicinski fakultet u Podgorica, Univerzitet Crne Gore, prosječna ocjena 9,53.</p> <p><b>1996 -2000</b> Gimnazija »Miloje Dobrašinović« Bijelo Polje, Crna Gora</p> <p><b>1988 -1996</b> Osnovna škola »Dušan Korać« - Bijelo Polje, Crna Gora</p>
Radno iskustvo	<p><b>2018-</b> Saradnik u nastavi na katedri Interne medicine Medicinskog fakulteta u Podgorici</p> <p><b>2017-</b> Subspecijalista internista-endokrinolog – Interna klinika/ Odjeljenje Endokrinologije i Intenzivna jedinica Interne klinike, Klinički Centar Crne Gore</p> <p><b>2015-2017</b> Klinika za endokrinologiju Kliničkog centra Srbije (staž uže specijalizacije)</p> <p><b>2016</b> Weill Cornell Medical College/Presbyterian hospital New York City june/july 2016, scholarship AAF.</p> <p><b>2015-</b> Sudski vještak- Udruženje sudskih vještaka Crne Gore izabran od strane sudskog savjeta Crne Gore</p> <p><b>2013-2015</b> Specijalista interne medicine- Interna klinika, Odjeljenje Endokrinologije i Intenzivna jedinica Interne klinike, Klinički Centar Crne Gore</p> <p><b>2009-2013</b> Specijalizant interne medicine u Kliničkom Centru Crne Gore i Kliničkom Centru Srbije</p>

Obrazac PD: Prijavate medoktorske disertacije



	<p><b>2008-2010</b> Saradnik u nastavi na predmetu Patofiziologija sa laboratorijskom dijagnostikom, Medicinski fakultet u Podgorici - Univerzitet Crne Gore</p> <p><b>2008-2009</b> Ljekar opšte prakse u JZU DZ - Podgorica, služba Hitne pomoci</p> <p><b>2007-2008</b> Pripravnički staž u JZU DZ Podgorica</p>
<p>Popis radova</p>	<p><b>RADOVI U SCI/SCIE bazama:</b></p> <p><b>1. Muzurović E</b>, Smolović B, Vujošević S, Petakov M. Editorial on Prevalence, diagnosis and treatment with 3 different statins of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis in military personnel. Do genetics play a role?. <i>Curr Vasc Pharmacol.</i> 2020;. Epub ahead of print.</p> <p><b>2. Muzurović E</b>, Mikhailidis DP. Impact of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose transport protein 2 inhibitors on blood pressure and lipid profile. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2020;22:1-11. doi: 10.1080/14656566.2020.1795132.</p> <p><b>3. Muzurović E</b>, Mikhailidis DP, Mantzoros C. Commentary: From mice to men: In search for dietary interventions to form the background on which pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease should be based. <i>Metabolism.</i> 2020;109:154305. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154305.</p> <p><b>4. Muzurović E</b>, Dragnić S, Medenica S, Smolović B, Bulajić P, Mikhailidis DP. Weight-centric pharmacological management of type 2 diabetes mellitus - An essential component of cardiovascular disease prevention. <i>J Diabetes Complications.</i> 2020;34:107619. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107619.</p> <p><b>5. Muzurović E</b>, Mikhailidis DP. Diabetes Mellitus and Noncardiac Atherosclerotic Vascular Disease-Pathogenesis and Pharmacological Treatment Options. <i>J Cardiovasc Pharmacol Ther.</i> 2020;1074248420941675. doi: 10.1177/1074248420941675.</p> <p><b>6. Muzurović E</b>, Kraljević I, Solak M, Dragnić S, Mikhailidis DP. Homocysteine and diabetes: Role in macrovascular and microvascular complications. <i>J Diabetes Complications.</i> 2021 Mar;35(3):107834. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107834.</p> <p><b>7. Muzurović E</b>, Stanković Z, Kovačević Z, Škrijelj BŠ, Mikhailidis DP. Inflammatory Markers Associated With Diabetes Mellitus - Old and New Players. <i>Curr Pharm Des.</i> 2020 Nov 24. doi: 10.2174/1381612826666201125103047. Epub ahead of print.</p> <p><b>8. Muzurović E</b>, Smolović B, Miladinović M, Muhović D, Čampar B. Diagnosis and treatment of mediastinal ectopic thyroid tissue with normally located thyroid gland and primary hyperparathyroidism: a case report. <i>Gland surg.</i> 2021;. Accepted article. Epub ahead of print.</p> <p><b>9. Muzurović E</b>, van der Lely AJ, Gurnell M. EDITORIAL: AST to ALT ratio and peripheral arterial disease in a hypertensive population – is there a link? <i>Angiology.</i> 2021;. Accepted article. Epub ahead of print.</p> <p><b>RADOVI u ostalim bazama:</b></p>



- 10. Muzurović E., Vujošević S., Ratković M., Božović D., Radunović D.** THE IMPACT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM ON ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS IN HEMODIALYSIS PATIENTS Acta Med Croatica (Vol. 70 (2016) (Suppl. 2) 32-40 Original Paper)- Full text.
- 11. Muzurović E., Vujošević S., Ratković M., Božović D.** CORRELATION BETWEEN hsCRP AND LIPIDOGRAM IN DIABETIC AND NON-DIABETIC HAEMODYALYSIS PATIENTS. Balkan Journal of Clinical laboratory XXI, Bečići 2013. Abstracts, PT 28. ISSN 1452-8258.
- 12. Muzurović E., Vujošević S., Ratković M., Medenica S., Borozan S., Kavarić S., Božović D.** NUTRITIONAL STATUS IN HAEMODYALYSIS PATIENTS TROUGH ALBUMINE AND TRIGLICERIDE LEVELS. Balkan Journal of Clinical Laboratory XXI, Bečići 2013. Abstracts, PT31. ISSN 1452-8258.
- 13. Muzurović E., Vujošević S., Ratković M., Kavarić S., Božović D., Krnjević Dj.** HEMOGLOBIN LEVELS IN DIABETIC AND NON-DIABETIC HEMODYALYSIS PATIENTS TREATED BY ERITHROPOETIN. 8th Congress of Central European Diabetes Association, Beograd 2013, Abstract 23.
- 14. Muzurović E., Vujošević S., Ratković M., Bošković O., Kavarić S., Đogo A., Gledović B., Božović D.** EHOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI DIJABETIČARA I NEDIJABETIČARA NA HRONIČNOM PROGRAMU HEMODIJALIZE. 4 Kongres endokrinologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd 2013. Abstract Page 97.
- 15. Muzurović E., Vujošević S., Ratković M.** UTICAJ PERIODA PROVEDENOG NA HRONIČNOM PROGRAMU HEMODIJALIZE NA VRIJEDNOSTI PARAT HORMONA. 4 Kongres endokrinologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd 2013. Abstract page 98.
- 16. Muzurović E., Vujošević S., Ratković M., Radović N.** EHOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI PACIJENATA LIJEČENIH HRONIČNIM PROGRAMOM HEMODIJALIZE. XV Kongres udruženja internista Srbije, Beograd 2015. Abstract, PT 28.
- 17. Muzurović E., Vujošević S., Ratković M., Bošković O., Božović D.** POVEZANOST IZMEĐU NIVOVA PARAT HORMONA I EHOKARDIOGRAFSKIH PARAMETARA KOD PACIJENATA NA HRONIČNOM PROGRAMU HEMODIJALIZE. 4 Kongres udruženja za aterosklerozu Srbije sa internacionalnim učešćem, Beograd 2014. Abstract book, P106.
- 18. Muzurović E., Vujošević S., Ratković M., Bošković O., Gledović B., Božović D.** KORELACIJA IZMEĐU VISOKOSENZITIVNOG C-REAKTIVNOG PROTEINA I EHOKARDIOGRAFSKIH PARAMETARA KOD PACIJENATA NA HRONIČNOM PROGRAMU HEMODIJALIZE. 4. Kongres udruženja za aterosklerozu Srbije sa internacionalnim učešćem, Beograd 2014. Abstract book, P107.



19. Medenica S., Vujošević S., **Muzurović E.**, Kavarić S., Đogo A., Krnjević Đ., Bošković O. PRIMJENA DERIVATA SULFONILUREJE SA MODIFIKOVANIM OSLOBAĐANJEM KOD DIJABETIČARA TIP 2 U CILJU PROCJENE KVALITETA GLIKOREGULACIJE, KARDIOVASKULARNE I PROTEKCIJE BUBREGA. The 76th days of diabetologist-symposium with international participation, Pula-Croatia 2015,PT06.
20. Vujošević S., Medenica S., **Muzurović E.**, Kavarić S., Đogo A., Krnjević Đ., Bošković O. TREATMENT WITH SULFONYLUREA DERIVATES WITH MODIFIED RELEASE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 IN ORDER TO ASSESS THE QUALITY OF GLYCAEMIC CONTROL. Pharmacy- science and practice guided by humanity, Budva 2015. Abstract book, P194.
21. Pajović B., **Muzurović E.** FERTILE PARAMETERS OBSERVED IN INFERTILE SUBJECTS WITH PYOSPERMIA ACCORDING TO SMOKING HABIT. European Association of Urology, 1 South Eastern European meeting, 11 October 2005. Programme book P76.
22. Pajović B., **Muzurović E.** ZASTUPLJENOST UROLITIJAZE U CRNOJ GORI. XVII Kongres Udruženja urologa Srbije i Udruženja urologa CG i ESU COURSE of the EAU, 20.04.2015(FULL TEXT).
23. Pajović B., **Muzurović E.** FERTILNI PARAMETRI PRAĆENI KOD INFERTILNIH ISPITANIKA SA PIOSPERMIJOM PREM PUŠAČKOJ NAVICI. Association of urology of SiCG, European school of Urology, XVII Congress, Belgrade Apr 2005. P35.
24. Medenica S., Kavarić S., Đogo A., Krnjević Đ., **Muzurović E.**, Radojević N., Bošković O., Vujošević S. EFFECTIVINESS OF TREATMENT WITH GLICLAZIDE MR IN DIABETIC TYPE 2 PATIENTS- CAN A FREE DRUG IMPROVE THE OUTCOMES? 3rd EYES meeting, Modena, Italy 2015. Abstract, P164.
25. Borozan S., Vujošević S., Aligrudić S, Božović D., **Muzurović E.**, Đogo A. ASSOCIATION BETWEEN MENOPAUSAL AGE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS(T2DM) IN WOMEN WITH OSTEOPOROSIS(O) AND HYPOVITAMINOSIS D, 10th EMAS Congress, ISSN 0378-5122. Madrid, Spain 2015. Abstracts, P69
26. Vujošević S., **Muzurović E.**, Borozan S., Ratković M. METABOLIČKI FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ KARDIOVASKULARNIH BOLESTI U ODNOSU NA STEPEN UHRANJENOSTI KOD PACIJENATA NA HEMODIJALIZI. Treći srpski kongres o gojaznosti sa međunarodnim učešćem. Beograd, 2016. Zbornik sažetaka PO 11,67.



27. Medenica S., Vujošević S., Kavarić S., Bošković A., Đogo A., Krnjević Đ., **Muzurović E.** RAZLIKE U METABOLIČKOK PROFILU NOVODIJAGNOSTIKOVANIH PACIJENATA SA RANIM I KASNIM POČETKOM DIJABETESA TIP 2. Treći srpski kongres o gojaznosti sa međunarodnim učešćem. Beograd, 2016. Zbornik sažetaka P10,80.
28. **Muzurović E.**, Vujošević S., Borozan S., Ratković M. ANTROPOMETRIJSKI PARAMETRI I LIPIDOGRAM KOD PACIJENATA NA HEMODIJALIZI. Treći srpski kongres o gojaznosti sa međunarodnim učešćem. Beograd, 2016. Zbornik sažetaka, P14,84.
29. **Muzurović E.**, Vujošević S., Pevac N., Došlić S, Medenica S., Borozan S. ULOGA LIPIDNOG PROFILA U PREDIKCIJI GESTACIJSKOG DIABETES MELLITUS-a. 5 kongres endokrinologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd, 2016. Zbornik sažetaka P5D,85.
30. **Muzurović E.**, Vujošević S, Pevac N., Došlić B. FETALNA MAKROZOMIJA, MIKROINFLAMACIJA I ATEROSKLEROZA. 5 kongres endokrinologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd, 2016. Zbornik sažetaka, P10D,90.
31. Vujošević S., Medenica S., **Muzurović E.**, Kavarić S., Đogo A., Krnjević Đ., Bošković O. PRIMJENA DERIVATA SULFONILUREJE SA MODIFIKOVANIM OSLOBAĐANJEM KOD PACIJENATA SA DIABETES MELLITUS-om TIP 2 U CILJU PROCJENE KVALITETA GLIKOREGULACIJE. II Kongres farmaceuta Crne Gore sa međunarodnim učešćem, Budva 2015. Zbornik sažetaka, P194.
32. Medenica S., Vujošević S., Kavarić S., Bošković O., Đogo A., Krnjević Đ, **Muzurović E.** DIJABETES TIP 2 SA RANIM I KASNIM POČETKOM- RAZLIKE U METABOLIČKOM PROFILU NOVODIJAGNOSTIKOVANIH PACIJENATA. Treći srpski kongres o gojaznosti sa međunarodnim učešćem. 27-29 oktobar 2016, Beograd, Srbija (POSTER).
33. **Muzurović E.** ŠESTOMJESEČNI MORTALITET PACIJENATA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU NAKON AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA. 5 kongres udruženja za aterosklerozu Srbije sa internacionalnim učešćem, Beograd 2016, ORALNA PREZENTACIJA.
34. **Muzurović E.** VISOKO SENZITIVNI C-REAKTIVNI PROTEIN KAO PREDIKTOR ŠESTOMJESEČNOG MORTALITETA NAKON AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA. 5 kongres udruženja za aterosklerozu Srbije sa internacionalnim učešćem, Beograd 2016, ORALNA PREZENTACIJA.
35. **Muzurović E.**, Vujošević S. EFEKTI TERAPIJE PREPARATIMA GLIKLAZIDA SA MODIFIKOVANIM OSLOBAĐANJEM I GLIMEPIRIDA NA VRIJEDNOSTI GLIKOZILIRANOG HEMOGLOBINA I



	<p>MIKROALBUMINURIJU KOD PACIJENATA SA TIPOM 2 ŠEĆERNE BOLESTI. 9 Srpski kongres o šećernoj bolesti sa internacionalnim učešćem. Beograd 2015, P12.</p> <p><b>36. Muzurović E., Vujošević S.</b> UTICAJ TERAPIJE HOLEKALCIFEROLOM NA GLIKOREGULACIJU PACIJENATA SA TIPOM 2 ŠEĆERNE BOLESTI LIJEČENIH ORALNIM ANTIDIJABETICIMA. 9 Srpski kongres o šećernoj bolesti sa internacionalnim učešćem. Beograd 2015, P13.</p> <p><b>37. Piskovatska V., Muzurović E.</b> ALDOSTERONE SYNTHASE(CYP 11B2-344C/T) GENE POLYMORPHISM AND CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS IN ZOUNG MALES. 9 Srpski kongres o šećernoj bolesti sa internacionalnim učešćem. Beograd 2015, P42.</p> <p><b>38. Bugaruk V., Muzurović E.</b> ANTI-THROMBOCYTIC TREATMENT ALGORITHM IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. 9 Srpski kongres o šećernoj bolesti sa internacionalnim učešćem. Beograd 2015, P43.</p> <p><b>39. Minic S, Medenica S, Muzurovic E, Kavarić S, Djogo A, Krnjevic Dj, Boskovic O, Vujošević S.</b> Nursing networking for insulin pump therapy. Endocrine Abstracts. 2020;. 10.1530/endoabs.70.AEP355.</p> <p><b>40. Jemuovic Z, Djurovic M, Pekic S, Miljic D, Stojanovic M, Doknic M. Muzurović E, et al.</b> Calcitonin response to calcium infusion test in patients with primary hyperparathyroidism. Endocrine Abstracts. 2019;. doi: 10.1530/endoabs.63.P481</p> <p><b>41. Vujošević S, Borozan S, Kavarić S, Boskovic O, Krnjevic Dj, Cikic E, Muzurovic E, et al.</b> Comparison of effects of metformin used as a monotherapy or in combination with gliclazide MR on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrine Abstracts. 2019;. 10.1530/endoabs.63.P577.</p> <p><b>42. Muzurovic E, Boskovic O.</b> Hypomagnesemia induced disturbance of consciousness in alcoholic cirrhosis. Endocrine Abstracts. 2019;. 10.1530/endoabs.63.P113.</p> <p><b>43. Muzurovic E, Vujošević S.</b> The impact of vitamin D supplementation on HOMA IR and ovulation in patients with polycystic ovarian syndrome. Endocrine Abstracts. 2019;. 10.1530/endoabs.63.P1144.</p> <p><b>44. Vujošević S, Agić S, Borozan S, Vucetić S, Kavarić S, Boskovic O, Djogo A, Krnjevic Dj, Muzurovic E, Madzgalj D.</b> The impact of different glucose-lowering regimens on cardiovascular disease in type 2 diabetes. Endocrine Abstracts. 2018;. 10.1530/endoabs.56.P502.</p> <p><b>45. Muzurovic E, Boskovic O, Vujošević S.</b> The role of lipids in prediction of gestational diabetes mellitus. Endocrine Abstracts. 2018;. 10.1530/endoabs.56.P956.</p> <p><b>46. Boskovic O, Kovacevic Z, Muzurovic E, Vujošević S.</b> Quality of life of patients with active acromegaly which didn't underwent surgery. Endocrine Abstracts. 2018;. 10.1530/endoabs.56.EP112.</p>
--	---



NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na maternjem jeziku	Odgovor parathormona (PTH) i kalcitonina (CT) nakon kalcijumske infuzije kod pacijenata sa primarnim hiperparatireoidizmom (PHPT) prije i poslije paratireoidektomije
Na engleskom jeziku	Parathyroid hormone (PTH) and calcitonin (CT) response after calcium infusion in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) before and after parathyroidectomy
<b>Obrazloženje teme</b>	
<p>Primarni hiperparatireoidizam (PHPT) predstavlja treće najčešće endokrinološko oboljenje, nakon šećerne i bolesti štitaste žlijezde. Obzirom da su za PHPT odgovorni tumorski entiteti (adenom, hiperplazija i karcinom) paratiroidnih žlijezda sa vrlo ozbiljnim posljedicama, vrlo je važno raditi na istraživanjima u ovoj oblasti.</p> <p>Parathormon (PTH) je glavni sistemski regulator koncentracije kalcijuma (Ca), fosfora i aktivne forme vitamina D (1,25 OH<sub>2</sub> vitamina D) i ćelijske aktivnosti u kostima (1). Glavne paratireoidne ćelije paratiroidnih žlijezda sekretuju PTH u sistemsku cirkulaciju, a glavni stimulus za sekreciju PTH su nizak nivo jonizovanog Ca (Ca<sup>++</sup>) (preko Ca<sup>++</sup>- senzing receptora) i nizak nivo 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D (1). S druge strane, kalcitonin(CT) je hipokalcemični peptidni hormon koji djeluje kao fizioloski antagonist PTH i čija je sekrecija pod direktnom kontrolom Ca<sup>++</sup> (2). Značaj CT kao hipokalcemičnog hormona u humanoj populaciji je prema dosadašnjim saznanjima značajno manji u odnosu na životinjske vrste (2), ali u posljednjem periodu značajno privlači pažnju obzirom na povećan njegov značaj u endokrinološkim tumorima i tumorskim sindromima.</p> <p>Sekrecija PTH kod zdravih je regulisana dominantno preko dva receptora glavnih paratiroidnih ćelija: Ca-senzing receptora (CaSR) i nuklearnog VDR receptora. U normalnim uslovima, porast nivoa Ca<sup>++</sup> u serumu, kao i porast nivoa aktivne forme 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D, dovodi do supresije sekrecije PTH, dok hipokalcemija i hipovitaminoza D dovode do pojačane sekrecije PTH, a sve sa razlogom održavanja homeostaze Ca<sup>++</sup> i fosfora.</p> <p>Sekrecija CT je (kao i kod PTH) modifikovana putem CaSR. Međutim, dok vezivanje Ca<sup>++</sup> za CaSR suprimira PTH sekreciju, CT sekrecija je stimulisana. Mehanizam suprotnog odgovora kalcitonina i PTH nakon aktivacije CaSR, nije poznat. Vezivanje Ca<sup>++</sup> za CaSR kod sekrecije kalcitonina, dovodi do aktivacije signalnih puteva koji dovode do fuzije sekretornih granula za membranu i potenciranja transkripcije kalcitoninskog gena. Kalcitonin je product CALC-I gena, na hromozomu 11. Biosintentski sekretorni put kalcitonina uključuje seriju kompleksnih modifikacija: nakon biosinteze ProCT, sukcesivni proteolitički procesi se odvijaju unutar Goldžijevog aparata I kasnije unutar sekretornih granula. Ovi procesi se odvijaju pod dejstvom prohormon konvertaznih enzim (PCs) (3).</p> <p>U populaciji zdravih ljudi, inicijalno se smatralo da je značaj kalcitonina nadvladan dejstvom drugih kalcitropnih hormona, PTH i 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D. U svijetlu novih rezultata sprovedenih i objavljenih istraživanja posljednjih godina, značajno se mijenja shvatanje mjesta kalcitonina i PTH u homeostazi kalcijuma, posebno kod pacijenata kod kojih je ona već narušena.</p> <p>PHPT je endokrinološko oboljenje koga karakteriše autonomna sekrecija PTH od strane izmijenjenih paratiroidnih žlijezda (adenom, hiperplazija ili karcinom), koju prati povišen (neadekvatno visok) nivo Ca<sup>++</sup> i snižene vrijednosti fosfora. U PHPT autonomna sekrecija PTH dovodi do posljedične hiperkalcemije. Obzirom da se radi o autonomnoj sekreciji PTH, uprkos hiperkalcemiji i najčešće povišenim odnosom 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D/25OH vitamina D, nivo PTH ostaje i dalje visok. To nameće jako bitno pitanje, kakva je funkcija Ca-senzing receptora i VDR receptora u glavnim ćelijama u PHPT. Takođe nije poznato da li glavne ćelije u</p>	



promijenjenim paratireoidnim žlijezdama (adenom, hiperplazija, karcinom) u PHPT zadržavaju svojstvo da suprimuju sekreciju PTH na dodatno povećanje nivoa Ca. Stoga je jako bitno utvrditi da li se naglim promjenama kalcijuma (dodatni brzi porast kalcijuma na hroničnu hiperkalcemiju što se dešava tokom kalcijumskog testa) uz pomoć brze kalcijumske infuzije može uticati na sekreciju PTH preko Ca-senzing receptora. Dalje, nakon paratireoidektomije u PHPT, normalizuje se nivo PTH i  $Ca^{++}$ . U daljem toku je vrlo bitno utvrditi sekretorni odgovor PTH nakon kalcijumske infuzije paratireoidektomisanih pacijenata.

CT ima vrlo slab učinak na koncentraciju Ca u plazmi kod odrasle osobe. Razlog za ovo je dvojak. Prvo, svako početno smanjenje koncentracije  $Ca^{++}$  izazvano CT dovodi za nekoliko sati do velikog povećanja sekrecije PTH, koji u potpunosti nadvlada učinak CT. Drugo, kod odrasle osobe, dnevna količina apsorbovanog i deponovanog Ca je vrlo mala, pa čak i kada se CT-om izazove smanjenje apsorpcije a povećanje deponovanja, to ima samo mali uticaj na koncentraciju Ca u plazmi. Povećanje Ca u plazmi za 10% odmah izaziva povećanje sekrecije CT za dva ili više puta. To je drugi hormonski mehanizam povratne sprege koji obezbjeđuje kontrolu koncentracije kalcijuma u plazmi, a djeluje tačno suprotno paratireoidnom hormonskom sistemu. Međutim, postoje dvije glavne razlike između kalcitoninskog i paratireoidnog sistema povratne sprege. Prvo, kalcitoninski mehanizam djeluje brže dostižući maksimalnu aktivnost za manje od jednog sata, za razliku od paratireoidnog sistema kome je potrebno 3 do 4 sata od početka sekrecije do postizanja maksimalne aktivnosti. Druga razlika je u tome što kalcitoninski mehanizam djeluje uglavnom kao kratkoročni regulator koncentracije jona kalcijuma (iz tog razloga je bitno utvrditi navedene promjene nakon brze infuzije kalcijuma), jer ga veoma brzo nadvlada mnogo snažniji paratireoidni kontrolni sistem. Takođe, kao odgovor na stimulaciju CT dolazi do „down“ regulacije receptora za CT na osteoklastima (4).

Očekivani odgovor na hiperkalcemiju u PHPT je porast nivoa CT u serumu da bi se savladala hiperkalcemija. Kubler i saradnici, u svom radu, su pokazali da postoji negativna korelacija između visokih vrijednosti nivoa PTH i Ca s jedne strane i CT s druge strane, stavljajući akcenat na činjenicu da su pacijenti sa najvišim vrijednostima PTH imali najniže vrijednosti CT. Njihov zaključak da je moguće da postoji direktan supresivni efekat PTH na CT sekreciju (5). Međutim, u PHPT vrijednosti CT variraju od normalnih do blago povišenih uprkos perzistentnoj hiperkalcemiji. U radovima Hejnen G i saradnika, hiperkalcitonemija nije bila uobičajen homeostazni odgovor u PHPT (6). Relativno niske vrijednosti nivoa CT u PHPT mogu reflektovati smanjenje sinteze, skladištenja/ilisekrecije CT u hronicnom hiperkalcemijskom stanju, ili promjena „tačke setovanja“ za sekreciju CT (7).

Ispitivanjem sekretornog kapaciteta PTH i CT, nakon kalcijumske infuzije (tokom kalcijumskog testa), kod pacijenata sa PHPT, prije i nakon paratireoidektomije može se dobiti odgovor na više klinički značajnih pitanja. Prvo, na osnovu nivoa supresije sekrecije PTH u PHPT prije i nakon paratireoidektomije (nakon kalcijumske infuzije), može se zaključiti o funkcionalnosti Ca-senzing receptora promijenjenih paratireoidnih žlijezda u PHPT, o čemu do sada ima jako malo podataka u literaturi. Drugo, takođe se može vidjeti da li postojanje PHPT mijenja CT odgovor tokom kalcijumskog testa, što ima vrlo veliki značaj u naslednim tumorskim sindromima (u slučaju istovremenog postojanja PHPT i medularnog karcinoma tireoidne u sklopu MEN [multipla endokrina neoplazija] sindroma). Treće, rezultati korelacije patohistološkog nalaza (operisanih paraštitastih žlijezda) sa promjenom sekretornog odgovora PTH i CT prije i poslije paratireoidektomije, eventualno bi mogli imati značaj u predviđanju patohistološkog entiteta PHPT (adenom, hiperplazija ili eventualno karcinom) i prije operativnog liječenja što ima veliki značaj za hirurga.

Ispitivanje sprovedeno kod pacijenata sa PHPT može rasvijetliti odnos dva bitna sistema koji su odgovorni za homeostazu kalcijuma: paratireoidnog (glavne ćelije paratireoidnih žlijezda)



i kalcitoninskog (C-ćelije tireoidne žlijezde) sistema povratne sprege. Najveća prednost našeg budućeg ispitivanja je to što do sada oba homeostazna sistema (paratireoidni i kalcitoninski), kao i njihov međusobni odnos do sada nijesu ispitivani u isto vrijeme u populaciji.

#### Pregled dosadašnjih istraživanja

Pitanje paratireoidne autonomije u PHPT je davno otvoreno i bilo je inicijalno interesovanje Broadusa i saradnika (8). Oni su ispitivali uticaj kalcijumske infuzije (12 mg/kg/3h) i kalcijumske injekcije (3 mg/kg/10 min) na nivo PTH kod pacijenata sa PHPT (7 pacijenata) i kontrolne grupe (8). Kod kontrolne grupe administracija kalcijuma je rezultirala u malim (13-20%) redukcijama nivoa PTH, dok je kod pacijenata sa PHPT ukazala na nedostatak apsolutne autonomije paratireoidne žlezde kao odgovor na Ca, sa preklapajućim PTH odgovorima sa kontrolnom grupom. Ovi podaci su sugerisali da se abnormalna supresibilnost paratireoidne žlezde lako demonstrira čak i kod pacijenata sa suptilnim oblikom poremećaja (8).

Zbog preklapanja vrijednosti PTH u serumu u zdravih kontrola i hiperparatireoidnih bolesnika, Lips i saradnici (9) su pokušali procijeniti kratki test stimulacije i supresije za razlikovanje ove dvije grupe. Ispitanici su bili 34 pacijenta s PHPT i 25 zdravih kontrola. Nakon stimulacije intravenoznom EDTA (10 mg/kg tjelesne težine za 5 minuta) uzorci krvi uzimani su do 15 minuta. Nakon oralne doze kalcijuma od 1 g, uzorci krvi uzimani su nakon 1 i 2 sata. Nakon intravenske doze kalcijuma (2,5 mg/kg tjelesne težine za 30 sekundi), uzorci krvi uzimani su serijski tokom 20 minuta. Intravenski EDTA test rezultirao je prosječnim 2.6 puta povećanjem serumskog PTH (1-84) kod HPT pacijenata, dok je u kontrolama porastao 10.5 puta (9). Odgovor je izostao kod tri od 23 pacijenta. Došlo je do preklapanja rezultata između pacijenata s blagim hiperparatireoidizmom i kontrola. Oralna doza kalcijuma smanjila je serumski PTH (1-84) kod pacijenata na 0,73, a kod kontrola na 0,55 bazalne vrijednosti, ali šest od 15 pacijenata i dvije od 12 kontrola nisu reagovale. Intravenski test kalcijuma rezultirao je padom serumskog PTH (1-84) kod hiperparatireoidnih pacijenata na 0,51, a kod kontrolnih ispitanika na 0,40 bazalne vrijednosti. Postojala je snažna korelacija između odgovora na EDTA i testova infuzije kalcijuma kod pacijenata ( $r=0,97$ ,  $p<0,01$ ). Ca u serumu i PTH u serumu natašte (1-84) pokazali su pozitivnu korelaciju kod pacijenata sa PHPT ( $r=0,75$ ,  $p<0,001$ ) i negativnu korelaciju u kontrolnih ispitanika ( $r=-0,41$ ,  $p<0,05$ ) (9). Zaključili su da se na osnovu tih odnosa, pacijenti sa HPT i kontrole mogu u potpunosti odvojiti (9).

Sorensen i saradnici (10) su sproveli studiju u kojoj su ispitivali međusobni odnos indukovane hiperkalcemije i setumskog intaktnog PTH kod zdravih (14 pacijenata) i kod pacijenata sa PHPT (10 pacijenata) (metodom Ca-klamp tehnike). Podešavanjem brzine infuzije, nivo kalcijuma je održavan 0.25 mmol/l iznad gornjeg referentnog opsega. Kod pacijenata sa PHPT vs zdravim kontrolama vrijednosti PTH su suprimovane za oko 47% vs 26.3% ( $p<0.001$ ) (10). Uočena razlika u paratireoidnoj sekretornoj aktivnosti, na visoke nivoe kalcijuma, može biti korisna u evaluaciji sumnjivog PHPT kdo pacijenata sa PTH koji je u referentnom opsegu (10). Malberti i saradnici su pokazali da je regulacija sekrecije PTH kalcijumom abnormalna u sekundarnom kao i u PHPT-u. Povećanje paratireoidne žlijezde u sekundarnom HPT-u povezano je sa smanjenom osjetljivošću na jonizovani Ca u serumu i rezistencijom paratireoidne žlijezde na suzbijanje PTH posredovano kalcijumom, što rezultira na kraju hipersekrecijom PTH, uprkos hiperkalcemiji. Postavljena vrijednost kalcijuma jako zavisi od početnog nivoa kalcijuma u serumu, a na odnos PTH-joniziranog Ca mogu uticati varijacije u koncentracijama jonizovanog Ca u serumu (11).

Cetani i saradnici (12) su sproveli studiju u kojoj su pratili ekspresiju CaSR imunohistohemijski i PTH-Ca<sup>2+</sup> tačku setovanja u PHPT. U grupi pacijenata sa: negativnom ekspresijom CaSR(-) inhibicija PTH sekrecije je iznosila 53.7%, sa slabom ekspresijom CaSR(+) inhibicija je iznosila 57.1%, srednjom ekspresijom CaSR(++) inhibicija je iznosila 52.6%, dok je u grupi sa izraženom ekspresijom (+++) iznosila 49.9% (12). Tačka setovanja PTH-Ca<sup>2+</sup> je u



istim grupama redom bila: 1.70 mmol/l, 1.48 mmol/l, 1.49 mmol/l i 1.50 mmol/l. Sve grupe su imale sličnu inhibiciju sekrecije PTH između 50-60%, bez obzira na intenzitet ekspresije CaSR na membrani adenomskih ćelija. Inače, očekivano bi bilo da osobe koje imaju veću ekspresiju receptora imaju veću inhibiciju PTH (12). Međutim na osnovu ovih rezultata se može zaključiti da ekspresija CaSR nije određujući faktor za inhibiciju sekrecije PTH. Takođe u njihovom radu, postojala je statistički značajna razlika u nivou tačke setovanja za inhibiciju PTH između onih sa negativnom CaSR imunohistohemijom (viša tačka setovanja) u odnosu na one sa slabom do srednjom ekspresijom CaSR (niža tačka setovanja) (12). Potts i saradnici su u svojoj studiji pokazali da supresija aktivnosti PTH gena na transkripciskom nivou pomoću kalcijuma je skoro maksimalna pri fiziološkim koncentracijama kod zdravih; hiperkalcemija rezultuje neznačajnom promjenom (13). Za primarni hiperparatireoidizam se ne može tvrditi isto. Nivo ekstracelularnog kalcijuma kontroliše sekreciju PTH uzajamnim djelovanjem sa kalcijumskim senzorom GPCR superfamilije, za kojeg Ca<sup>2+</sup> joni djeluju kao ligandi. Ovaj receptor je član posebne potfamilije GPCR superfamilije koja se karakteriše velikim ekstracelularnim domenom pogodnim za "klampovanje" liganada male molekulske mase. Stimulacija receptora visokim koncentracijama kalcijuma dovodi do supresije sekrecije PTH. Intracelularni signali koji se generišu aktivnim receptorom predstavljaju inozitol-trifosfat (IP<sub>3</sub>) i diacilglicerol (DAG), koji se aktivira akcijom fosfolipaze (13).

Titon i saradnici (14) su u svojoj studiji ispitivali odgovor PTH nakon standardizovanog intravenskog Ca-loading testa (tokom 3h), kod pacijenata sa PHPT i zdrave kontrole, sa ciljem određivanja cut-off vrijednosti (za PTH i Ca) koje bi razlikovale zdrave osobe od onih sa PHPT. Mjerili su nivo PTH prije i nakon 3-satnog davanja Ca-glukonata. Rezultati studije su pokazali da je standardizovani kratkotrajni test supresije PTH pouzdan u razlikovanju zdravih ispitanika od PHPT-a čiji nivo PTH u serumu ostaje >14 i >23 ng/ml na kraju testa i nakon 3 sata (14). Zaključeno je da bi se ovaj test mogao koristiti za dijagnozu PHPT kod pacijenata za koje se sumnja da su oboljeli uprkos normalnosti bazalnih vrijednosti PTH ili Ca (14). Takođe Titon i saradnici su pokazali u njihovom radu da takođe dolazi do pada u apsolutnim vrijednostima u grupi sa PHPT za oko 55 ng/l (65% pad), dok u grupi zdravih pada za oko 24 ng/l (65%) (14).

Ispitivanjem senzitivnosti membranskog Ca-senzing receptora su se bavili Hagag i saradnici. Vanćelijski kalcijum može smanjiti sekreciju PTH putem proteinske kinaze C u hiperplaziji paratiroidne žlijezde. Cilj ove studije bio je da se utvrdi uloga preoperativnog oralnog testa opterećenja kalcijumom u diferencijalnoj dijagnozi između adenoma i hiperplazije. Dvadeset i dva ispitanika sa adenomom 10 osoba sa hiperplazijom i 32 kontrole podudarne po uzrastu i polu, podvrgnuti su testu (15). Kalcijum i PTH su mereni pre i nakon 60, 120 i 180 minuta nakon oralne primene 1 g kalcijuma (u obliku glukonolaktata). Pad PTH tokom testa u grupi H bio je uporediv sa padom kod kontrola. Rezultati ove studije su pokazali da test može razlikovati pacijente sa sporadičnom difuznom hiperplazijom od osoba sa solitarnim adenomom u slučajevima PHPT sa indikacijom za operaciju (15). Zhao i saradnici (16) su sproveli studiju sa ciljem uspostavljanja biohemijskih pragova za test intravenske supresije Ca u ranoj dijagnozi PHPT. Oni su podijelili 133 pacijentau tri skupine: Grupa 1: hirurški dokazani hiperkalcemični PHPT, Grupa 2 operativno dokazana blaga PHPT i Grupa 3: normokalcemija s povišenim nivoom PTH u serumu. Intravenski testovi supresije kalcijuma izvedeni su u grupama 2 i 3, kao i u 20 kontrola sa normalnim koncentracijama kalcijuma i PTH u serumu. Stopa inhibicije PTH u serumu bila je manje izražena u grupi 2 u poređenju sa grupom 3 (p<0.001) i kontrolama (p<0.001). Analiza radne karakteristične krivulje prijemnika sugerira da nivo Ca u serumu viši od 2,43 mmol/l i PTH manji od 73% mogu razlikovati Grupu 2 od normalnih kontrola. Zaključili su da je prilično korisno kombinirati nivo serumskog Ca s PTH-IR (PTH inhibition rate) za identifikaciju pacijenata u ranoj fazi PHPT-a, čak i u prisustvu nedostatka vitamina D (16).



Zhu i saradnici (17) su istraživali kliničku vrijednost testa opterećenja kalcijumom u diferencijaciji različitih tipova hiperparatireoidizma. U studiji je angažovano ukupno 56 zdravih ispitanika (kontrola) i 68 pacijenata sa različitim vrstama HPT. U PHPT grupi, stopa inhibicije PTH bila je značajno manja od one u kontrolnoj, sekundarnog HPT i CuHPT grupi (svi  $p=0,0001$ ). Nije bilo značajne razlike u PTH-IR među kontrolnom, blagom sekundarnom HPT (SHPT1) i HPT nepoznatom uzrokom (CuHPT). Autori (17) su zaključili da bi test opterećenja kalcijumom mogao efikasno razlikovati blage PHPT pacijente od blagih SHPT pacijenata i zdravih ispitanika. U SHPT pacijenata, autonomna tendencija paratireoidne žlijezde postupno se povećava s pogoršanjem oštećene bubrežne funkcije, što rezultira sličnim odgovorom paratireoidne žlijezde na kalcijum između ozbiljnih SHPT i THPT (17).

Najnovija istraživanja ukazuju da je HyperCT neuobičajena karakteristika sporadičnog PHPT-a i nije povezana sa biohemijskim ili kliničkim osobinama bolesti (18). Takođe su ukazali da je reverzibilan nakon paratireoidektomije (18). Na kraju, rutinsko mjerenje CT u serumu kod pacijenata sa PHPT-om izgleda da će imati malo praktične koristi u odsustvu bilo kakve kliničke sumnje na MEN 2A (18). Raue i saradnici (19) su pokazali da hronična hiperkalcemija rezultuje u smanjenju kalcitoninske sadržaja (rezerve) u štitastoj žlijezdi i smanjenom kalcitoninskom odgovoru na akutnu stimulaciju kalcijumom, dok su bazalni nivoi serumskog kalcitonina ostali nepromijenjeni. Takođe je dokazano da hiperkalcemija indukovana aktivnom formom vitamina D (kalcitriol) ne uspijeva da stimuliše sekreciju kalcitonina (19) što može biti povezano sa prisustvom 1,25 vitamin D receptora na C- ćelijama (20) i uticaj kalcitriola na transkripciju gena za kalcitonin. Transkripcija CT gena je suprimovana aktivnom formom vitamina D, kalcitriolom. Zanimljivo je da, za razliku od hipokalcemije koja stimuliše PTH iRNK, hiperkalcemija ne povećava sintezu CT iRNK (21-23).

Ono što jeste poznato je da je za sekreciju kalcitonina bitnija brzina nastanka hiperkalcemije u odnosu na magnitudu nivoa kalcijuma. U jednoj životinjskoj studiji, rapidna indukcija hiperkalcemije rezultovala je većim CT odgovorom u odnosu na sporo dostizanje istih nivoa kalcemije (24). Iz ovoga se može zaključiti da za sekreciju kalcitonina nije bitna isključivo zauzetost CaSR već značaj ima i brzina nastanka zauzetosti receptora. Osim toga, u PHPT povišene vrijednosti PTH dovode do indukcije 1-alfa hidroksilaze koja povećava koncentraciju aktivne forme vitamina D. Kalcitriol zatim, sa svoje strane, vrši inhibiciju transkripcije kalcitoninskog gena i PTH gena, što je u skladu sa radom Naveh-Manz i saradnika (21). U in vitro studiji, sa pacovima, ponavljana kalcijumska stimulacija dovodi do opadanja odgovora CT, ali nakon 2h, vraćanje kalcijuma do bazalnog nivoa dovodi do normalizovanja kalcitoninskog odgovora na kalcijum (25). Nekoliko studija je evaluiralo CT sekreciju u primarnom hiperparatireoidizmu, kojeg karakteriše hronična hiperkalcemija. U jednoj studiji, razlika u sekreciji je primijećena među polovima, muški pol je imao više bazalne i stimulisane vrijednosti CT u odnosu na žene, nakon kalcijumske infuzije (26). U drugoj studiji sprovedenoj kod postmenopausalnih žena sa primarnim hiperparatireoidizmom, svi pacijenti su imali normalne bazalne vrijednosti kalcitonina, i smanjen odgovor na kalcijumski stimulus u poređenju sa zdravim ženama (27). U jednoj studiji, rapidna indukcija hiperkalcemije povećava vrijednosti kalcitonina 6 puta, ali su se vrijednosti kalcitonina vratila u referentni opseg prije nego što je i prestao hiperkalcemijski stimulus (28).

Kubler i saradnici, u svom radu, su pokazali da postoji negativna korelacija između visokih vrijednosti nivoa PTH i kalcijuma s jedne strane i kalcitonina s druge strane, stavljajući akcenat na činjenicu da su pacijenti sa najvišim vrijednostima PTH imali najniže vrijednosti kalcitonina (29).

Za kalcijumsku infuziju je poznato da stimuliše sekreciju CT kod zdravih osoba (6, 29-31), što je u skladu sa vjerovanjem da je najbitnija funkcija CT da se bori protiv hiperkalcemije.



Takođe, neki pacijenti sa hiperkalcemijom koja nije uzrokovana HPT imaju visoke vrijednosti bazalnog serumskog CT(32,33).

LiVolski i saradnici (34) su prikazali da je 36% pacijenata sa PHPT imalo C-ćelijsku hiperplaziju. Iz ovog razloga, može se posumnjati da pacijenti sa hiperkalcemijom uzrokovanom PHPT mogu imati visoke bazalne vrijednosti CT u serumu. Rezultati radova koji su prikazali koncentracije CT u PHPT su bili različiti. Četiri grupe su prikazale normalne bazalne vrijednosti CT kod skoro svih pacijenata sa PHPT(35-38), dok su tri grupe autora prikazale visoke srednje vrijednosti CT (6, 32). Takođe, jedna grupa nije našla povišen gradijent tireoidna vena/periferija kalcitonina u PHPT (35), dok je jedna prikazala povišen navedeni gradijent (39).

Relativno niske vrijednosti nivoa CT u PHPT mogu reflektovati smanjenje sinteze, skladištenja i/ili sekrecije CT u hroničnom hiperkalcemijskom stanju, ili promjena "tačke setovanja" za sekreciju CT (7).

Kalcitoninski odgovor C-ćelija na kalcijumsku infuziju, kod pacijenata sa PHPT, je normalan do smanjen i povećava se nakon paratireoidektomije. U hroničnim hiperkalcemijskim stanjima smanjuje se reaktivnost C-ćelija na dodatna akutna povišenja nivoa kalcijuma u serumu. U PHPT dolazi do pomjeranja tačke setovanja sekrecije kalcitonina "na gore", u zavisnosti od nivoa kalcijuma(40).

Hiperkalcitonemija se najčešće pominje kao marker medularnog tireoidnog kalcitonina (MTC). Iako je CT visoko senzitivna metoda za MTC, njegova specifičnost je mala za ovaj tumor. Nekoliko fizioloških i patoloških stanja, osim MTC, mogu biti povezani sa povišenim vrijednostima CT: PHPT (kao i ostali uzroci hiperkalcemije), hipergastrinemija, trudnoća/laktacija, neuroendokrini tumori, renalna insuficijencija, papilarni i tireoidni karcinomi, hronični autoimuni tireoiditis i i produženo liječenje nekim lijekovima (omeprazol, kortikosteroidi, B-blokatori i neki sekretagogi). Udruženost PHPT sa tireoidnim nodusima (s obzirom na njihovu učestalost) može predstavljati ozbiljan diferencijalno dijagnostički problem s obzirom da prisustvo tireoidnih nodusa uz povišene vrijednosti CT u PHPT, mogu otvarati sumnju na postojanje mogućeg MTC. Drugo, udruženost PHPT sa MTC u okviru sindroma multiple endokrine neoplazije (MEN2), predstavlja genetski uzrokovan poremećaj sa ozbiljnim posljedicama, pa je neophodno u što kraćem roku postaviti osnovanu sumnju na MTC u cilju pravovremene tireoidektomije. Radovi Borget i saradnika (41) pokazuju da 10-40% svih pacijenata sa visokim vrijednostima CT udruženim sa tireoidnim nodusima, u stvari ima MTC (Borget I). Takođe, neophodno je uvidjeti značaj efekta kalcitonina na depleciju nivoa kalcijuma u hroničnim hiperkalcemijama. Nakon kalcijumskog stimulacionog testa, kod 80% zdravih ima vrijednosti CT <10 ng/l, dok 95% ima vrijednosti ispod 30 ng/l. Hiperplazija C-ćelija je vjerovatna ukoliko vrijednosti CT rastu preko 100 ng/dl, dok se vrijednosti između 30-100 ng/l mogu javiti o kod drugih tireoidnih i netireoidnih bolesti (42).

### Cilj i hipoteze

#### Ciljevi rada su:

- 1) ispitivanje odgovora parathormona (sekretornog odgovora glavnih paratireoidnih ćelija), na akutno povećanje nivoa kalcijuma (Ca) u serumu, putem kalcijumske infuzije, kod pacijenata koji su izloženi hroničnoj hiperkalcemiji u PHPT, prije i nakon paratireoidektomije hiperfunkcionalne/hiperfunkcionalnih paratireoidnih žlijezda;
- 2) ispitivanje kalcitoninskog (CT) sekretornog odgovora C ćelija štitaste žlijezde, na akutno povećanje nivoa kalcijuma (Ca) u serumu, putem kalcijumske infuzije, kod pacijenata koji su izloženi hroničnoj hiperkalcemiji u primarnom hiperparatireoidizmu(PHPT), prije i poslije paratireoidektomije hiperfunkcionalne/hiperfunkcionalnih paratireoidnih žlijezda;



- 3) ispitivanje korelacije dobijenih odgovora nakon kalcijumske infuzije sa patohistološkim nalazom dobijenim nakon paratireoidektomije (adenom, hiperplazija ili karcinom);
- 4) ispitivanje razlike u odgovoru parathormona u PHPT prije i poslije paratireoidektomije i odgovora u grupi kontrolnih ispitanika (zdrava kontrola);
- 5) ispitivanje razlike u odgovoru kalcitonina u PHPT prije i poslije paratireoidektomije i odgovora u grupi kontrolnih ispitanika (zdrava kontrola);
- 6) upoređivanje AUC („area under the curve“), površine ispod krive, za kalcitonin, PTH, jonizovani kalcijum tokom kalcijumskog testa;
- 7) ispitivanje stepena povezanosti između jonizovanog kalcijuma, PTH i kalcitonina u bazalnim uslovima i tokom vremena testa prije i poslije paratireoidektomije kod pacijenata sa PHPT.

**Hipoteze rada su:**

**H1:** Kod pacijenata sa PHPT stepen suprimovanja sekrecije PTH, tokom kalcijumskog testa, je manji u poređenju sa zdravim ispitanicima.

**H2:** Sekretorni odgovor kalcitonina tokom kalcijumskog testa kod pacijenata sa PHPT je atenuiran u odnosu na zdrave ispitanike.

**H3:** Stepem supresije PTH tokom kalcijumskog testa je izraženiji nakon paratireoidektomije hiperfunkcionalne paraštitaste žlijezde kod pacijenata sa PHPT, u poređenju sa zdravim ispitanicima.

**H4:** Nakon paratireoidektomije hiperfunkcionalne paraštitaste žlijezde, kod pacijenata sa PHPT, odgovor kalcitonina se oporavlja do nivoa kao kod zdravih ispitanika.

**Materijali, metode i plan istraživanja**

Naše ispitivanje će biti sprovedeno na Internoj klinici/Odjeljenju endokrinologije Kliničkog Centra Crne Gore. U radu će biti ispitano 60-80 pacijenata, podijeljenih u dvije grupe:

- 1) Pacijenti sa primarnim hiperparatireoidizmom (**PHPT grupa**) - sa klinički i laboratorijski postavljenom dijagnozom i potvrđenom lokalizacionim radiološkim i nuklearnim ispitivanjem (ultrazvuk, kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonanca i MIBI scintigrafija).
- 2) Zdrava kontrolna grupa („**healthy control**“- **HC grupa** koja će biti sačinjena od zdravih ispitanika prilagođenih prema dobi i polu).

PHPT grupu će sačinjavati hemodinamski i respiratorno stabilni bolesnici sa PHPT, bez stanja i komorbiditeta koji bi potencijalno mogli uticati na planirano ispitivanje. Pisana saglasnost će biti tražena od svakog ispitanika u istraživanju.

Kriterijumi isključivanja prije paratireoidektomije:

- hronična autoimuna bolest štitaste žlijezde,
- nodularna bolest štitaste žlijezde i papilarni i medularni tireoidni karcinomi,
- neuroendokrini tumori,
- trudnoća i laktacija,
- renalna insuficijencija (eGFR 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, mikro i makroalbuminurija),
- Novo vitamina D u serumu ispod referentnog opsega
- trudnoća i laktacija,
- Lična i porodična anamneza -MEN
- produženo uzimanje nekih lijekova- omeprazol, kortikosteroidi, beta blokatori, glukagon, itd).



Uzorci krvi će biti uzimani:

- 1) u bazalnim uslovima našte (nakon 30 minuta mirovanja) i
- 2) tokom sprovođenja kalcijumskog testa u 0 minutu (vrijeme počinjanja testa) kao i 1, 2, 3, 5, 8 i 10 minutu nakon brze infuzije kalcijuma.

Svim pacijentima će biti određene vrijednosti PTH, CT i jonizovanog kalcijuma prije i nakon brze infuzije kalcijum glukonata- kalcijumski test (2.5 mg Ca/kg tokom trideset sekundi, uzorci krvi će se uzimati bazno i nakon stimulacije po gore navedenom protokolu). CT će biti mjereno u serumu na automatizovanom aparatu AUTOMATIC GAMMA COUNTER, imunoradiometrijskim esejom (IRMA-HCT). Referentne vrijednosti: 0-10 ng/l. Intact PTH će biti mjereno u serumu na automatizovanom aparatu AUTOMATIC GAMMA COUNTER, imunoradiometrijskim esejom (ELSA-PTH). Referentne vrijednosti: 0-80 ng/l. Jonizovani kalcijum (Ca++) će biti mjereno u serumu na aparatu 9180 Roche, potenciometrija- jon selektivna elektroda. Referentne vrijednosti su od 1.12-1.32 mmol/l.

Hiperkalcitonemija (HCT) u bazalnim uslovima će biti definisana kao  $CT > 10$  ng/l. PTHmin će predstavljati najniži nivo PTH dostignut tokom CIT. CTmax će predstavljati maksimalne dostignute vrijednosti tokom CIT. Procenat PTH supresije (PTHsup[%]) će biti izračunat uz pomoć formule:  $PTHsup(\%) = 1 - (PTHmin/PTH 0' \times 100)$ . Stimulisani porast CT (CTsi) će biti izračunat uz pomoć formule:  $CTsi = CTmax/CT 0'$ .

Nakon operativnog liječenja (indikovanog prema avazećim vodičima) pacijentima će nakon mjesec dana biti ponovljeno ispitivanje- kalcijumski infuzioni test po istom, gore navedenom protokolu.

Kriterijum isključivanja nakon operacije:

- Pacijenti kojima je potrebna suplementacija vitaminom D i kalcijumom >1 nedjelje nakon operacije.

Tokom i nakon operativnog liječenja, operisano tkivo (paratireoidne žlijezde) će biti upućeno na patohistološku analizu. U daljem toku će dobiti rezultati tokom kalcijumskog infuzionog testa biti korelisani i sa patohistološkim nalazom (razlike u odgovoru kod pacijenata sa adenomom, hiperplazijom ili karcinomom paratireoidnih žlijezda).

Za statističku obradu primarnih podataka koristiti će se:

- the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) ver. 17.0 for Windows and MedCalc statistical software (Ostend, Belgium).
- Veličina uzorka i varijable determinišu korištenje medijane (min, max), uz korištenje neparametrijskih testova.
- Nominalne varijable će biti prezentovane kroz frekvencije.
- Razlike između dvaju nezavisnih numeričkih varijabli će biti testirane Mann-Whitney testom, i između zavisnih varijabli Wilcoxon testom.
- Za razlikovanje kategorijskih varijabli koristiti će se  $\chi^2$  test or Fisherov test.
- Korelaciona analiza će biti izvedena Spirmanovim testom.
- ROC analiza će biti korištena za razlikovanje pacijenata sa PHPT i HC, kao i PTG adenoma i hiperplazije (prediktivna vrijednost markera će biti procijenjena kao površina ispod krive (AUC) sa 95% CI.
- Optimalne cut-off vrijednosti će biti izračunate uz pomoć Youden indeksa.
- Nivo statističke značajnosti  $p < 0.05$ .

#### Očekivani naučni doprinos

S obzirom na činjenice navedene u obrazloženju teze, pregledu ranijih istraživanja, kao i elaboriranom metodološkom pristupu, navodimo glavne aspekte očekivanog naučnog doprinosa ove disertacije:



1) ovo istraživanje daće doprinos savremenijem i boljem razumijevanju fiziološke/patofiziološke uloge kalcitonina tj. mijenja i poboljšava tradicionalno shvatanje mjesta kalcitonina i PTH u homeostazi kalcijuma u humanoj populaciji, posebno kod pacijenata kod kojih je ona već narušena (kao što je i slučaj u primarnom hiperparatiroidizmu), što je posljednjih godina u novijim istraživanjima nagovješteno;

2) veliki značaj ovoj temi daje činjenica da se po prvi put ispituje odgovor i kalcitonina i PTH u istoj grupi pacijenata sa primarnim hiperparatiroidizmom (broj ispitanika koji se planira uključiti u naše istraživanje značajno prevazilazi broj ispitanika u svim pojedinačnim do sada objavljenim studijama u svijetu, na ovu temu), sa ciljem sveobuhvatnijeg razumijevanja dinamike sekrecija nakon opterećenja kalcijumom oba hormona u isto vrijeme, što predstavlja ozbiljan, inventivan i aplikabilan naučni doprinos u boljem sagledavanju međusobne interakcije kalcitropnih hormona, kalcitonina i PTH;

3) naučni doprinos i prednost našeg istraživanja je takođe činjenica da će se koristiti po prvi put standardizovan endokrinološki kalcijumski infuzioni test kod pacijenata sa primarnim hiperparatiroidizmom (u potpunosti bezbjedan i već implementiran u svijetu u drugim tumorskim patologijama – npr. medularni tireoidni karcinom (MTC)), što prema podacima iz literature do sada nije rađeno u svijetu.

4) Očekivani rezultati našeg istraživanja će značajno proširiti razumijevanje promjene sekrecije kalcitropnih hormona (kalcitonina i PTH) kod pacijenata sa primarnim hiperparatiroidizmom i dovesti će da se ovaj test (u formi standardizovanog dijagnostičkog protokola) koristi u dijagnostičke i diferencijalno dijagnostičke svrhe kod pacijenata sa primarnim hiperparatiroidizmom, što do sada nije bio slučaj, a sve sa ciljem implementacije njegovog korištenja prvo u Crnoj Gori a zatim i šire u drugim dijelovima svijeta; ovo predstavlja svojevrsan naučni doprinos.

5) Naše istraživanje će otvoriti nove poglede i na još jedno vrlo bitno kliničko pitanje, da li je moguće na osnovu odgovora PTH i CT tokom kalcijumske infuzije predvidjeti eventualno o kojem se patohistološkom entitetu radi u PHPT, što može biti od velikog značaja za izbor hirurškog pristupa kod pacijenata sa primarnim hiperparatiroidizmom.

#### Spisak objavljenih radova kandidata

##### RADOVI U SCI/SCIE bazama:

1. **Muzurović E**, Smolović B, Vujošević S, Petakov M. Editorial on Prevalence, diagnosis and treatment with 3 different statins of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis in military personnel. Do genetics play a role?. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;. Epub ahead of print.

2. **Muzurović E**, Mikhailidis DP. Impact of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose transport protein 2 inhibitors on blood pressure and lipid profile. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;22:1-11. doi: 10.1080/14656566.2020.1795132.

3. **Muzurović E**, Mikhailidis DP, Mantzoros C. Commentary: From mice to men: In search for dietary interventions to form the background on which pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease should be based. *Metabolism.* 2020;109:154305. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154305.

4. **Muzurović E**, Dragnić S, Medenica S, Smolović B, Bulajić P, Mikhailidis DP. Weight-centric pharmacological management of type 2 diabetes mellitus - An essential component of cardiovascular disease prevention. *J Diabetes Complications.* 2020;34:107619. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107619.

5. **Muzurović E**, Mikhailidis DP. Diabetes Mellitus and Noncardiac Atherosclerotic Vascular Disease-Pathogenesis and Pharmacological Treatment Options. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2020:1074248420941675. doi: 10.1177/1074248420941675.



6. **Muzurović E**, Kraljević I, Solak M, Dragnić S, Mikhailidis DP. Homocysteine and diabetes: Role in macrovascular and microvascular complications. *J Diabetes Complications*. 2021 Mar;35(3):107834. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107834.
7. **Muzurović E**, Stanković Z, Kovačević Z, Škrijelj BŠ, Mikhailidis DP. Inflammatory Markers Associated With Diabetes Mellitus - Old and New Players. *Curr Pharm Des*. 2020 Nov 24. doi: 10.2174/1381612826666201125103047. Epub ahead of print.
8. **Muzurović E**, Smolović B, Miladinović M, Muhović D, Čampar B. Diagnosis and treatment of mediastinal ectopic thyroid tissue with normally located thyroid gland and primary hyperparathyroidism: a case report. *Gland surg*. 2021;. Accepted article. Epub ahead of print.
9. **Muzurović E**, van der Lely AJ, Gurnell M. EDITORIAL: AST to ALT ratio and peripheral arterial disease in a hypertensive population – is there a link? *Angiology*. 2021;. Accepted article. Epub ahead of print.

**RADOVI u ostalim bazama:**

10. **Muzurović E**, Vujošević S, Ratković M, Božović D, Radunović D. THE IMPACT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM ON ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS IN HEMODIALYSIS PATIENTS *Acta Med Croatica*(Vol. 70 (2016) (Suppl. 2) 32-40 Original Paper)- Full text.
11. **Muzurović E.**, Vujošević S., Ratković M, Božović D. CORRELATION BETWEEN hsCRP AND LIPIDOGRAM IN DIABETIC AND NON-DIABETIC HAEMODYALYSIS PATIENTS. *Balkan Journal of Clinical laboratory XXI*, Bečići 2013. Abstracts, PT 28. ISSN 1452-8258.
12. **Muzurović E.**, Vujošević S., Ratković M., Medenica S., Borozan S., Kavarić S, Božović D. NUTRITIONAL STATUS IN HAEMODYALYSIS PATIENTS TROUGHT ALBUMINE AND TRIGLICERIDE LEVELS. *Balkan Journal of Clinical Laboratory XXI*, Bečići 2013. Abstracts, PT31. ISSN 1452-8258.
13. **Muzurović E.**, Vujošević S, Ratković M., Kavarić S., Božović D., Krnjević Dj. HEMOGLOBIN LEVELS IN DIABETIC AND NON-DIABETIC HEMODYALYSIS PATIENTS TREATED BY ERITHROPOETIN. 8th Congress of Central European Diabetes Association, Beograd 2013, Abstract 23.
14. **Muzurović E.**, Vujošević S, Ratković M, Bošković O., Kavarić S, Đogo A, Gledović B, Božović D. EHOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI DIJABETIČARA I NEDIJABETIČARA NA HRONIČNOM PROGRAMU HEMODIJALIZE. 4 Kongres endokrinologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd 2013. Abstract Page 97.
15. **Muzurović E.**, Vujošević S., Ratković M. UTICAJ PERIODA PROVEDENOG NA HRONIČNOM PROGRAMU HEMODIJALIZE NA VRIJEDNOSTI PARAT HORMONA. 4 Kongres endokrinologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd 2013. Abstract page 98.
16. **Muzurović E.**, Vujošević S., Ratković M, Radović N. EHOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI PACIJENATA LIJEČENIH HRONIČNIM PROGRAMOM HEMODIJALIZE. XV Kongres udruženja internista Srbije, Beograd 2015. Abstract, PT 28.
17. **Muzurović E.**, Vujošević S., Ratković M., Bošković O., Božović D. POVEZANOST IZMEĐU NIVOVA PARAT HORMONA I EHOKARDIOGRAFSKIH PARAMETARA KOD PACIJENATA NA HRONIČNOM PROGRAMU HEMODIJALIZE. 4 Kongres udruženja za aterosklerozu Srbije sa internacionalnim učešćem, Beograd 2014. Abstract book, P106.
18. **Muzurović E.**, Vujošević S., Ratković M., Bošković O., Gledović B, Božović D. KORELACIJA IZMEĐU VISOKOSENZITIVNOG C-REAKTIVNOG PROTEINA I EHOKARDIOGRAFSKIH PARAMETARA KOD PACIJENATA NA HRONIČNOM



- PROGRAMU HEMODIJALIZE. 4. Kongres udruženja za aterosklozu Srbije sa internacionalnim učešćem, Beograd 2014. Abstract book, P107.
19. Medenica S., Vujošević S., **Muzurović E.**, Kavarić S., Đogo A., Krnjević Đ., Bošković O. PRIMJENA DERIVATA SULFONILUREJE SA MODIFIKOVANIM OSLOBAĐANJEM KOD DIJABETIČARA TIP 2 U CILJU PROCJENE KVALITETA GLIKOREGULACIJE, KARDIOVASKULARNE I PROTEKCIJE BUBREGA. The 76th days of diabetologist-symposium with international participation, Pula-Croatia 2015, PT06.
20. Vujošević S., Medenica S., **Muzurović E.**, Kavarić S., Đogo A., Krnjević Đ., Bošković O. TREATMENT WITH SULFONYLUREA DERIVATES WITH MODIFIED RELEASE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 IN ORDER TO ASSESS THE QUALITY OF GLYCAEMIC CONTROL. Pharmacy- science and practice guided by humanity, Budva 2015. Abstract book, P194.
21. Pajović B., **Muzurović E.** FERTILE PARAMETERS OBSERVED IN INFERTILE SUBJECTS WITH PYOSPERMIA ACCORDING TO SMOKING HABIT. European Association of Urology, 1 South Eastern European meeting, 11 October 2005. Programme book P76.
22. Pajović B., **Muzurović E.** ZASTUPLJENOST UROLITIJAZE U CRNOJ GORI. XVII Kongres Udruženja urologa Srbije i Udruženja urologa CG i ESU COURSE of the EAU, 20.04.2015(FULL TEXT).
23. Pajović B., **Muzurović E.** FERTILNI PARAMETRI PRAĆENI KOD INFERTILNIH ISPITANIKA SA PIOSPERMIJOM PREM PUŠAČKOJ NAVICI. Association of urology of SiCG, European school of Urology, XVII Congress, Belgrade Apr 2005. P35.
24. Medenica S., Kavarić S., Đogo A., Krnjević Đ., **Muzurović E.**, Radojević N., Bošković O., Vujošević S. EFFECTIVNESS OF TREATMENT WITH GLICLAZIDE MR IN DIABETIC TYPE 2 PATIENTS- CAN A FREE DRUG IMPROVE THE OUTCOMES? 3rd EYES meeting, Modena, Italy 2015. Abstract, P164.
25. Borozan S., Vujošević S., Aligrudić S., Božović D., **Muzurović E.**, Đogo A. ASSOCIATION BETWEEN MENOPAUSAL AGE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS(T2DM) IN WOMEN WITH OSTEOPOROSIS(O) AND HYPOVITAMINOSIS D, 10th EMAS Congress, ISSN 0378-5122. Madrid, Spain 2015. Abstracts, P69
26. Vujošević S., **Muzurović E.**, Borozan S., Ratković M. METABOLIČKI FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ KARDIOVASKULARNIH BOLESTI U ODNOSU NA STEPEN UHRANJENOSTI KOD PACIJENATA NA HEMODIJALIZI. Treći srpski kongres o gojaznosti sa međunarodnim učešćem. Beograd, 2016. Zbornik sažetaka PO 11,67.
27. Medenica S., Vujošević S., Kavarić S., Bošković A., Đogo A., Krnjević Đ., **Muzurović E.** RAZLIKE U METABOLIČKOK PROFILU NOVODIJAGNOSTIKOVANIH PACIJENATA SA RANIM I KASNIM POČETKOM DIJABETESA TIP 2. Treći srpski kongres o gojaznosti sa međunarodnim učešćem. Beograd, 2016. Zbornik sažetaka P10,80.
28. **Muzurović E.**, Vujošević S., Borozan S., Ratković M. ANTROPOMETRIJSKI PARAMETRI I LIPIDOGRAM KOD PACIJENATA NA HEMODIJALIZI. Treći srpski kongres o gojaznosti sa međunarodnim učešćem. Beograd, 2016. Zbornik sažetaka, P14,84.
29. **Muzurović E.**, Vujošević S., Pevac N., Došlić S., Medenica S., Borozan S. ULOGA LIPIDNOG PROFILA U PREDIKCIJI GESTACIJSKOG DIABETES MELLITUS-a. 5 kongres endokrinologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd, 2016. Zbornik sažetaka P5D,85.
30. **Muzurović E.**, Vujošević S., Pevac N., Došlić B. FETALNA MAKROZOMIJA, MIKROINFLAMACIJA I ATEROSKLEROZA. 5 kongres endokrinologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd, 2016. Zbornik sažetaka, P10D,90.



31. Vujošević S., Medenica S., **Muzurović E.**, Kavarić S., Đogo A., Krnjević Đ., Bošković O. PRIMJENA DERIVATA SULFONILUREJE SA MODIFIKOVANIM OSLOBAĐANJEM KOD PACIJENATA SA DIABETES MELLITUS-om TIP 2 U CILJU PROCJENE KVALITETA GLIKOREGULACIJE. II Kongres farmaceuta Crne Gore sa međunarodnim učešćem, Budva 2015. Zbornik sažetaka, P194.
32. Medenica S., Vujošević S., Kavarić S., Bošković O., Đogo A., Krnjević Đ., **Muzurović E.** DIJABETES TIP 2 SA RANIM I KASNIM POČETKOM- RAZLIKE U METABOLIČKOM PROFILU NOVODIJAGNOSTIKOVANIH PACIJENATA. Treći srpski kongres o gojaznosti sa međunarodnim učešćem. 27-29 oktobar 2016, Beograd, Srbija(POSTER).
33. **Muzurović E.** ŠESTOMJESEČNI MORTALITET PACIJENATA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU NAKON AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA. 5 kongres udruženja za aterosklerozu Srbije sa internacionalnim učešćem, Beograd 2016, ORALNA PREZENTACIJA.
34. **Muzurović E.** VISOKO SENZITIVNI C-REAKTIVNI PROTEIN KAO PREDIKTOR ŠESTOMJESEČNOG MORTALITETA NAKON AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA. 5 kongres udruženja za aterosklerozu Srbije sa internacionalnim učešćem, Beograd 2016, ORALNA PREZENTACIJA.
35. **Muzurović E.**, Vujošević S. EFEKTI TERAPIJE PREPARATIMA GLIKLAZIDA SA MODIFIKOVANIM OSLOBAĐANJEM I GLIMEPIRIDA NA VRIJEDNOSTI GLIKOZILIRANOG HEMOGLOBINA I MIKROALBUMINURIJU KOD PACIJENATA SA TIPOM 2 ŠEĆERNE BOLESTI. 9 Srpski kongres o šećernoj bolesti sa internacionalnim učešćem. Beograd 2015, P12.
36. **Muzurović E.**, Vujošević S. UTICAJ TERAPIJE HOLEKALCIFEROLOM NA GLIKOREGULACIJU PACIJENATA SA TIPOM 2 ŠEĆERNE BOLESTI LIJEČENIH ORALNIM ANTIDIJABETICIMA. 9 Srpski kongres o šećernoj bolesti sa internacionalnim učešćem. Beograd 2015, P13.
37. Piskovatska V., **Muzurović E.** ALDOSTERONE SYNTHASE(CYP 11B2-344C/T) GENE POLYMORPHISM AND CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS IN ZOUNG MALES. 9 Srpski kongres o šećernoj bolesti sa internacionalnim učešćem. Beograd 2015, P42.
38. Bugaruk V., **Muzurović E.** ANTIHROMBOCIT TREATMENT ALGORITHM IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. 9 Srpski kongres o šećernoj bolesti sa internacionalnim učešćem. Beograd 2015, P43.
39. Minic S, Medenica S, **Muzurovic E**, Kavarić S, Djogo A, Krnjevic Dj, Boskovic O, Vujosevic S. Nursing networking for insulin pump therapy. Endocrine Abstracts. 2020;. 10.1530/endoabs.70.AEP355.
40. Jemuovic Z, Djurovic M, Pekic S, Miljic D, Stojanovic M, Doknic M. **Muzurović E**, et al. Calcitonin response to calcium infusion test in patients with primary hyperparathyroidism. Endocrine Abstracts. 2019;. doi: 10.1530/endoabs.63.P481
41. Vujosevic S, Borozan S, Kavarić S, Boskovic O, Krnjevic Dj, Cikic E, **Muzurovic E**, et al. Comparison of effects of metformin used as a monotherapy or in combination with gliclazide MR on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrine Abstracts. 2019;. 10.1530/endoabs.63.P577.
42. **Muzurovic E**, Boskovic O. Hypomagnesemia induced disturbance of consciousness in alcoholic cirrhosis. Endocrine Abstracts. 2019;. 10.1530/endoabs.63.P113.
43. **Muzurovic E**, Vujosevic S. The impact of vitamin D supplementation on HOMA IR and ovulation in patients with polycystic ovarian syndrome. Endocrine Abstracts. 2019;. 10.1530/endoabs.63.P1144.
44. Vujosevic S, Agic S, Borozan S, Vucetic S, Kavarić S, Boskovic O, Djogo A, Krnjevic Dj, **Muzurovic E**, Madzgalj D. The impact of different glucose-lowering regimens on



cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Endocrine Abstracts*. 2018;. 10.1530/endoabs.56.P502.

45.Muzurovic E, Boskovic O, Vujosevic S. The role of lipids in prediction of gestational diabetes mellitus. *Endocrine Abstracts*. 2018;. 10.1530/endoabs.56.P956.

46.Boskovic O, Kovacevic Z, **Muzurovic E**, Vujosevic S. Quality of life of patients with active acromegaly which didn't underwent surgery. *Endocrine Abstracts*. 2018;. 10.1530/endoabs.56.EP112.

#### Popis literature

1)Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev*. 2005;26:78-113.

2)Felsenfeld AJ, Levine BS. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten?. *Clin Kidney J*. 2015;8:180-187.

3)Becker L, Nysten ES, Choen R, Silva OL, Snider RH. Calcitonin gene family of peptides. In "Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism"(KL Becker ed.) 2nd ed.1995;2nd ed,pp.474-483.

4)Takahashi S, Goldring S, Katz M, Hilsenbeck S, Williams R, Roodman GD. Downregulation of calcitonin receptor mRNA expression by calcitonin during human osteoclast-like cell differentiation. *J Clin Invest*. 1999;95:161-71.

5)Kubler N, Krause U, Wagner PK, Beyer J, Rothmund M. The effect of high parathyroid hormone concentration on calcitonin in patients with primary hyperparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol*. 1987;90:324-330.

6)Heynen G, Franchimont P. Human calcitonin radioimmunoassay in normal and pathological conditions. *Eur J Clin Invest*. 1974;4:213-222.

7)Baylin S, Bailey A, Hsu T, Foster G. Degradation of human calcitonin in human plasma. *Metab Clin Exp*. 1977;26:1345-1354.

8)Broadus AE, Deftos LJ, Bartter FC. Effects of the intravenous administration of calcium on nephrogenous cyclic AMP: use as a parathyroid suppression test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978;46:477-487.

9)Lips P, Netelenbos JC, van Doorn L, Hackeng WH, Lips CJ. Stimulation and suppression of intact parathyroid hormone (PTH1-84) in normal subjects and hyperparathyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;35:35-40.

10)Sørensen H, Schwarz P, McNair P, Hyldstrup L, Transbøl I. Calcium clamp technique: Suppression of serum intact PTH by induced hypercalcaemia in normal man and primary hyperparathyroidism. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1992;52:457-465.

11)Malberti F, Farina M, Imbasciati E. The PTH-calcium curve and the set point of calcium in primary and secondary hyperparathyroidism. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1999;14:2398-2406,

12)Cetani F, Picone A, Cerrai P, Vignali E, Borsari S, Pardi E, et al. Parathyroid expression of calcium-sensing receptor protein and in vivo parathyroid hormone-Ca(2+) set-point in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4789-4794.

13)Potts JT. Harrison's principles of internal medicine.15th ed. New York: McGraw Hill, Health Professions Division;2004,p.2205-2220.

14)Titon I, Cailleux-Bounacer A, Basuyau JP, Lefebvre H, Saviouré A, Kuhn JM. Evaluation of a standardized short-time calcium suppression test in healthy subjects: interest for the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:351-357.



- 15)Hagag P, Kummer E, Weiss M. Primary Hyperparathyroidism: Role of the Preoperative Oral Calcium Loading Test in the Differential Diagnosis Between Adenoma and Hyperplasia. *Calcified Tissue International*. 2008;83:404-413.
- 16)Zhao L, Zhang MJ, Zhao HY, et al. PTH inhibition rate is useful in the detection of early-stage primary hyperparathyroidism. *Clinical Biochemistry*. 2011;44:844-848.
- 17)Zhu X, Shan C, Zhu Q, et al. Clinical value of calcium load test in differential diagnosis of different types of hyperparathyroidism. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:5445-5452.
- 18)Castellano E, Attanasio R, Latina A, Gennaro M, Boriano A, Borretta G. Increased serum calcitonin in sporadic primary hyperparathyroidism is uncommon occurrence. *Endocrine Practice*. 2019;25:1279-1285.
- 19)Raue F, Deutschle I, Kuntzel C et al. Reversible diminished calcitonin secretion in the rat during chronic hypercalcemia. *Endocrinology*.1984;115:2362–2367.
- 20)Freaker HC,MacIntyre I. Specific binding of 1,25-dihydroxycholecalciferol in human medullary thyroid carcinoma. *Biochem J*. 1982;206:181–184.
- 21)Naveh-Many T, Silver J. Regulation of calcitonin gene transcription by vitamin D metabolites in vivo in the rat. *J Clin Invest*. 1988;81:270-273.
- 22)Naveh-Many T, Raue F, Grauer A et al. Regulation of calcitonin gene expression by hypocalcemia, hypercalcemia, and vitaminDintherat.*JBoneMinerRes*1992;7:1233–1237.
- 23)Naveh-Many T, Friedlaender M, Mayer H et al. Calcium regulates parathyroid hormone messenger ribonucleic acid mRNA, but not calcitonin mRNA in vivo in the rat. Dominant role of 1,25-dihydroxyvitamin D. *Endocrinology*. 1989;125:275–280.
- 24)Wang W, Lewin E, Olgaard K. Role of calcitonine in the rapid minute-to-minute regulation of plasma Ca<sup>++</sup> homeostasis in the rat. *Eur J Clin Invest*. 2002;32:674-681.
- 25)Scherubl H, Raue F, Zopf G et al. Reversible desensitization of calcitonin secretion by repetitive stimulation with calcium. *Mol Cell Endocrinol*. 1989;63:263–266.
- 26)Parthemore JG, Deftos LJ. Calcitonin secretion in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;49:223–226.
- 27)Torring O, Bucht E, Sjoberg HE. Decreased plasma calcitonin response to acalcium clamp in primary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1985;108:372–376.
- 28)Rourke KM, Kohn CW, Levine AL et al. Rapid calcitonin response to experimental hypercalcemia in healthy horses. *Domest Anim Endocrinol*. 2009;36:197–201.
- 29)Parthemore JG, Deftos LJ, Bronzert D. The regulation of calcitonin in normal human plasma as assessed by immunoprecipitation and immunoextraction. *J Clin Invest*. 1975;56:835-841.
- 30)Hillyard CJ, Cooke TJ, Coombes RC, Evans A, MacIntyre I. Normal plasma calcitonin: circadian variation and response to stimuli. *Clin. Endocrinol*. 1977;6:291-298.
- 31)Heath H, Sizemore GW. Plasma calcitonin in normal man. Differences between men and women. *J Clin Invest*. 1977;60:1135-1140.
- 32)Silva OL, Snider RH, Becker KL. 1974. Radioimmunoassay of calcitonin in human plasma. *Clin.Chem*. 1974;20:337-339.
- 33)Coombes RC, Hillyard C, Greenberg PB, MacIntyre I. Plasma-immunoreactive-calcitonin in patients with non-thyroid tumours. *Lancet*. 1974;1:1080-3.
- 34)LiVolsi VA, Feind CR, LoGerfo P, Tashjian AH Jr. Demonstration by immunoperoxidase staining of hyperplasia of parafollicular cells in the thyroid gland in hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;37:550-9.
- 35)Deftos LJ, Bury AE, Habener JF, Singer FR, Potts JT. 1971. Immunoassay for human calcitonin. II. Clinical studies. *Metab. Clin. Exp*. 1971;20:1129-1137.



36)Tashjian AH, Melvin W, Voelkel EF, Howland BG, Zuckerman JE, Minking C. In Calcium, Parathyroid Hormone and the Calcitonins. R. V. Talmage and P. L. Munson, editors. Excerpta Medica, Amsterdam. 97-112.

37)Morita R, Fukunaga M, Yamamoto I, Mori T, Torizuki K. 1975. Radioimmunoassay for human calcitonin employing synthetic calcitonin M: its clinical application. *Endocrinol JPN.* 1975;22: 419-426.

38)Adachi I, Abe K, Tanaka M, Yamaguchi K, Miyakawa S. Plasma human calcitonin (hCT) levels in normal and pathologic conditions, and their responses to short calcium or tetragastrin infusion. *Endocrinol Jpn.* 1976;23:517-26.

39)Silva OL, Becker KL, Doppman JL, Snider RH, Moore CF. Calcitonin levels in thyroid-vein blood of man. *Am J Med Sci.* 1975;269:37-41.

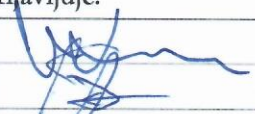
40)Lambert PW, Heath H 3rd, Sizemore GW. Pre- and postoperative studies of plasma calcitonin in primary hyperparathyroidism. *J Clin Invest.* 1979;63:602-608.

41)Borget I, De Pouvourville G, Schlumberger M. Editorial: Calcitonin determination in patients with nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:425-7.

42)Costante G, Durante C, Francis Z, Schlumberger M, Filetti S. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5:35-44.

**SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA  
 PRIJAVOM**

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

Mentor	Prof.dr Snežana Vujošević	
Ko-mentor	Prof.dr Milan Petakov	
Doktorand	Dr Emir Muzurović	

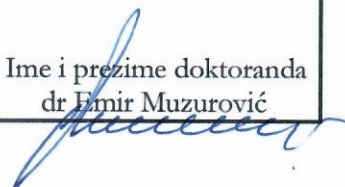
**IZJAVA**

Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom univerzitetu.

U Podgorici,

MP

Ime i prezime doktoranda  
 dr Emir Muzurović





26.01.2021

med 132

Na osnovu člana 32 stav 1 tačka 14 Statuta Univerziteta Crne Gore, u vezi sa članom 34 Pravila doktorskih studija, Senat Univerziteta Crne Gore, u postupku razmatranja prijedloga Vijeća Medicinskog fakulteta i na prijedlog Centra za doktorske studije, na sjednici održanoj 21.01.2021. godine, donio je sljedeću

## ODLUKU

I

Imenuje se Komisija za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidata Emira Nuzurovića, u sastavu:

1. Dr Milica Martinović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore
2. Dr Snežana Vujošević, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore
3. Dr Marina Ratković, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore

II

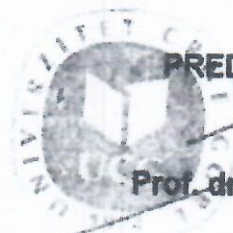
Zadatak Komisije je da, u roku od 45 dana od dana javnog izlaganja studenta podnese Vijeću Medicinskog i Senatu izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske teze i kandidata.

III

Odluka stupa na snagu danom donošenja.

Broj: 03-*66/1*

Podgorica, 21.01.2021. godine



**PREDSJEDNIK SENATA**

**Prof. dr Danilo Nikolić, rektor**



Na osnovu člana 165 stava 1 Zakona o opštem upravnom postupku ("Službeni list RCG", broj 60/03.), člana 115 stava 2 Zakona o visokom obrazovanju ("Službeni list CG", broj 44/14.) i službene evidencije, a po zahtjevu studenta Muzurović Muharem Emir, izdaje se

## UVJERENJE O POLOŽENIM ISPITIMA

Student **Muzurović Muharem Emir**, rođen **26-10-1981** godine u mjestu **Bijelo Polje**, opština **Bijelo Polje**, Republika **Crna Gora**, upisan je studijske **2007/2008** godine, u **I** godinu studija, kao student koji se **samofinansira** na **doktorske akademske studije**, studijski program **MEDICINA**, koji realizuje **MEDICINSKI FAKULTET - Podgorica** Univerziteta Crne Gore u trajanju od **3 (tri)** godine sa obimom **180 ECTS** kredita.

Student je položio ispite iz sljedećih predmeta:

Redni broj	Semestar	Naziv predmeta	Ocjena	Uspjeh	Broj ECTS kredita
1.	1	BIOSTATISTIKA	"A"	(odličan)	10.00
2.	1	MEDICINSKA INFORMATIKA	"A"	(odličan)	10.00
3.	1	METODOLOGIJA NAUČNOG ISTRAŽIVANJA	"A"	(odličan)	10.00
4.	2	OSNOVI ČELJSKE BIOLOGIJE	"A"	(odličan)	10.00
5.	2	OSNOVI IMUNOLOGIJE	"B"	(vrlodobar)	10.00
6.	2	POČETNA ISTRAŽIVANJA	"A"	(odličan)	10.00

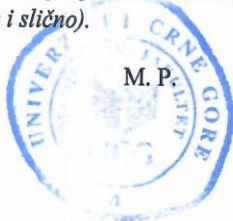
Zaključno sa rednim brojem **6**.

Ostvareni uspjeh u toku dosadašnjih studija je:

- srednja ocjena položenih ispita **"A" (9.83)**
- ukupan broj osvojenih ECTS kredita **60.00** ili **100.00%**
- indeks uspjeha **9.83**.

*Uvjerjenje se izdaje na osnovu službene evidencije, a u svrhu ostvarivanja prava na: (dječji dodatak, porodičnu penziju, invalidski dodatak, zdravstvenu legitimaciju, povlašćenu vožnju za gradski saobraćaj, studentski dom, studentski kredit, stipendiju, regulisanje vojne obaveze i slično).*

Broj:  
Podgorica, 09.03.2021 godine



M. P.

SEKRETAR  
*[Signature]*