

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО И ЖИРОВОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПОПЕРЕЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ



© Н.Г. Мокрышева, Е.А. Добрева, С.С. Мирная, И.И. Дедов

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Смертность среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) выше средней по популяции, что связывают с повышением сердечно-сосудистых рисков. Поскольку ключевую роль в развитии последних играют наличие избыточной массы тела, атерогенный эффект нарушений липидного спектра крови, нарушения углеводного обмена и развитие инсулинорезистентности (ИР), исследование состояния жирового и углеводного обмена у пациентов с ПГПТ поможет пролить свет на патогенетические механизмы заболевания и, возможно, дополнить алгоритм выбора тактики лечения пациентов.

ЦЕЛЬ. Изучение распространенности нарушений углеводного и жирового обмена среди пациентов с ПГПТ, выявление взаимосвязей этих нарушений с показателями минерального обмена.

МЕТОДЫ. В наблюдательном моноцентровом поперечном контролируемом исследовании приняли участие 256 женщин: 220 с ПГПТ и 36 относительно здоровых, сопоставимых по возрасту. Группа женщин с ПГПТ была разделена на 2 подгруппы — с манифестной и мягкой формой ПГПТ. Для верификации формы ПГПТ проводили ультразвуковое исследование околощитовидных желез и почек, двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DEXA), биохимические исследования (измерение концентрации общего и ионизированного кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы) и оценку концентрации паратгормона. Взаимосвязь формы ПГПТ с динамикой массы тела оценивали ретроспективно по данным анкетирования. У 109 участниц с ПГПТ (у 82 с манифестной и у 27 с мягкой формой ПГПТ) и у всей группы контроля были оценены биохимические и гормональные показатели жирового (липидный спектр крови) и углеводного обмена (содержание иммунореактивного инсулина, индекс инсулинорезистентности (ИР) НОМА, наличие нарушения гликемии натощак, нарушения толерантности к глюкозе, сахарного диабета 2 типа).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Манифестная форма ПГПТ была ассоциирована с низким индексом массы тела (ИМТ), а мягкая форма — с высоким ИМТ. Отмечено, что постпрандиальная гликемия в ходе орального теста на толерантность к глюкозе при манифестной форме ПГПТ значимо выше, чем при мягкой форме ПГПТ ($p=0,036$). Содержание иммунореактивного инсулина при манифестной форме не коррелировало с концентрацией паратгормона, но положительно коррелировало с концентрацией ионизированного кальция в крови ($r=0,31$; $p=0,006$). У пациенток с ПГПТ обнаружена прямая положительная корреляция ИМТ с индексом ИР НОМА ($r=0,67$; $p<0,001$). Показано, что у пациенток с ПГПТ повышено содержание липопротеинов низкой плотности в крови, и фактические показатели концентрации липидов в крови связаны с состоянием фильтрационной функции почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные данные подтверждают связь нарушений фосфорно-кальциевого обмена при ПГПТ с нарушениями углеводного и жирового обмена. Для детального изучения причинно-следственных связей нарушений минерального, углеводного и жирового обмена при ПГПТ целесообразны дальнейшие проспективные контролируемые исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; инсулинорезистентность; липидный обмен, паратгормон, гиперкальциемия, постпрандиальный ответ глюкозы

CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM DISORDERS IN WOMEN WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: RESULTS OF CROSS-SECTIONAL STUDY

© Natalia G. Mokrysheva, Ekaterina A. Dobрева, Svetlana S. Mirnaya, Ivan I. Dedov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) have increased mortality risk predominantly attributed to cardiovascular disease. Taking the risk factors for cardiovascular disease into account, such as overweight, atherogenic dyslipidaemia, carbohydrate metabolism disorders and insulin resistance (IR), investigation on the the study of the state of carbohydrate and lipid metabolism in patients with PHPT will help to shed light on the pathogenic mechanisms of the disease and, perhaps, to complement the algorithm for selecting treatment strategies for patients with PHPT.

AIMS: To study the prevalence of carbohydrate and lipid metabolism disorders among patients with PHPT and to identify the relationship between these two disorders with the indicators of mineral metabolism.

MATERIALS AND METHODS: A case-control study of a total of age-matched 256 female patients, 220 patients with PHPT and 36 healthy individuals. The group patients with PHPT were sub-divided into two groups, symptomatic and mild form of PHPT. To verify the form of PHPT, ultrasound examinations of the parathyroid glands and kidneys, two-energy x-ray absorptiometry, biochemical studies (concentration of total and ionised calcium, serum phosphorus and the activity of alkaline phosphatase) and assessment of parathyroid hormone concentration were performed. The relationship between form of PHPT and body weight were evaluated retrospectively according to the survey. Among the 109 participants with PHPT (symptomatic PHPT: 82 patients; mild PHPT: 27 patients) and healthy individuals, the biochemical and hormonal parameters of fat (lipid spectrum of blood) and carbohydrate metabolism (content of immunoreactive insulin, HOMA index, presence of fasting glycemia disorder, glucose tolerance disorders and type 2 diabetes mellitus) were evaluated.

RESULTS: The symptomatic PHPT was associated with low body mass index (BMI) while the mild PHPT with high BMI. During an oral glucose tolerance test, the postprandial glycemia in symptomatic PHPT was significantly higher than that in mild PHPT ($p = 0.036$). The content of immunoreactive insulin in the symptomatic PHPT was not correlated with the concentration of parathyroid hormone, but positively correlated with the concentration of ionised calcium in the blood ($r = 0.31$; $p = 0.006$). Patients with PHPT showed a direct positive correlation between BMI and IR index ($r = 0.67$; $p < 0.001$). It is shown that patients with PHPT have increased LDL content in the blood, and the actual blood lipid concentration is associated with the state of kidney function.

CONCLUSIONS: The obtained data confirm the relationship between phosphorus–calcium metabolism disorders in PHPT and carbohydrate and lipid metabolism disorders. Prospective, controlled studies are warranted to better elucidate the causal relationships of mineral, carbohydrate and fat metabolism disorders in PHPT.

KEYWORDS: *primary hyperparathyroidism; insulin resistance; lipid metabolism, parathyroid hormone, hypercalcemia, postprandial response*

Оценка риска развития метаболических и сердечно-сосудистых нарушений вследствие первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) является одним из важных направлений исследований в рамках клинической эндокринологии. К основным метаболическим изменениям при ПГПТ относятся нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), развитие сахарного диабета (СД), нарушения жирового обмена (в том числе дислипидемия), гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания [1–6]. Значительный интерес вызывает вопрос взаимосвязи метаболических расстройств со степенью тяжести ПГПТ.

Состояние жирового обмена при ПГПТ

Анализ исследований состояния жирового обмена на фоне ПГПТ свидетельствует о том, что в большинстве случаев пациенты с ПГПТ предъявляют жалобы на увеличение массы тела. Показана взаимосвязь (значимая положительная корреляция) повышения концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ), увеличения массы тела, региональной и общей жировой массы и процентного содержания жира в организме [7].

До настоящего времени неясна природа взаимосвязи гиперсекреции ПТГ и прироста массы жира. Существует предположение, что повышение концентрации внутриклеточного кальция в адипоцитах приводит к развитию инсулинорезистентности (ИР) и ингибирует липолиз [8]. Выявлено повышение концентрации лептина и снижение концентрации адипонектина при ПГПТ; при этом также обнаружена положительная корреляция между концентрацией лептина, индексом массы тела (ИМТ) и содержанием общего холестерина, что логично, учитывая увеличение жировой ткани на фоне ограничения физической активности при развитии ПГПТ [9].

Исчерпывающих данных о состоянии жирового обмена на фоне ПГПТ до настоящего момента не получено. Первые исследования не демонстрировали статистически значимых отличий пациентов с ПГПТ от здоровых лиц по содержанию общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП),

липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в крови. Однако, по данным В. Lascour и соавт. [10], у пациентов с ПГПТ отмечено значимое повышение концентрации ТГ ($1,51 \pm 0,09$ ммоль/л и $1,01 \pm 0,09$ ммоль/л соответственно, $p < 0,001$) и существенное его уменьшение уже через 7 дней после паратиреоидэктомии, сохранявшееся и через 12 мес. В противовес этому, в исследовании Т. Christenson и соавт. содержание ТГ и ОХ было значительно ниже в группе пациентов с ПГПТ, чем в группе контроля, однако после операции отмечалась нормализация вышеуказанных показателей липидного спектра [11].

Обсуждается возможная взаимосвязь между дислипидемией при ПГПТ и активностью свертывающей системы крови. С. Erem и соавт. [12] обнаружили повышение активности факторов свертывающей системы крови и уровня Д-димеров в группе пациентов с ПГПТ, имевших значительное увеличение уровня ОХ, ТГ и ЛПНП по сравнению с группой контроля, а также положительную корреляцию активности фактора IX с уровнем ОХ ($r = 0,46$, $p < 0,05$) и ЛПНП ($r = 0,55$, $p < 0,01$). Подобная склонность к гиперкоагуляции может увеличивать риск развития атеросклероза и атеротромботических осложнений [12–16].

Состояние углеводного обмена при ПГПТ

Состояние углеводного обмена у пациентов с ПГПТ исследовалась рядом научных групп [3, 4, 6, 17–19]. Частота случаев сочетания СД с ПГПТ варьируется от 8% до 22% [5], нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушение гликемии натощак (НГН) у пациентов с ПГПТ встречается значительно чаще, чем в общей популяции. Предполагается, что к нарушению углеводного обмена приводит в основном гиперкальциемия, сопровождающая ПГПТ, а не повышенный уровень ПТГ.

Большой интерес представляет изучение возможных механизмов влияния ПТГ на показатели фосфорно-кальциевого, углеводного и жирового обмена при ПГПТ. В ряде работ показано наличие ИР при ПГПТ, при этом низкая чувствительность к инсулину является следствием нарушения экспрессии переносчиков глюкозы (белок GLUT4),

а также снижения аффинности инсулинового рецептора и меньшего количества самих инсулиновых рецепторов на поверхности клеток инсулинзависимых тканей [20]. Это может быть опосредовано повышенной концентрацией ПТГ в крови, активирующей кальциевые каналы и накопление кальция внутри клеток, отражающейся, таким образом, на чувствительности тканей к инсулину [21].

При ПГПТ описано снижение чувствительности к инсулину, не сопровождающееся компенсаторным повышением секреции инсулина [4]. Более того, у пациентов с ПГПТ обнаружена взаимосвязь между гиперкальциемией и инсулинорезистентностью (ИР).

Существует предположение о роли гипофосфатемии во взаимосвязи нарушения углеводного обмена и ПГПТ [22]. В исследовании М. Наар и соавт. 881 пациенту с ПГПТ без СД проводили оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с определением концентрации глюкозы, инсулина и показателей ИР. По полученным данным, концентрация сывороточного фосфора отрицательно коррелировала с постпрандиальной гликемией и положительно – с чувствительностью к инсулину, независимо от возраста, пола и процентного содержания жира в организме ($r=-0,13$, $p<0,001$ и $r=0,10$, $p<0,001$ соответственно). Однако причинно-следственная связь представленных взаимоотношений по-прежнему неясна [22].

ЦЕЛЬ

Изучение распространенности нарушений углеводного и жирового обмена среди женщин с ПГПТ, а также выявление взаимосвязей этих нарушений с параметрами фосфорно-кальциевого обмена.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одномоментное монотранспортное контролируемое исследование с участием пациенток с ПГПТ.

Критерии соответствия

В исследование приглашали женщин старше 18 лет, наблюдавшихся в амбулаторных и/или стационарных условиях на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Критериями не включения в исследование были наличие вторичного и третичного гиперпаратиреоза, синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН) I и II типа, СД 1 типа, декомпенсированного гипо- или гипертиреоза, врожденных пороков сердца, инструментально подтвержденной ишемической болезни сердца (по результатам тредмил-теста), хронической сердечной недостаточности, онкологических и тяжелых соматических заболеваний.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе центра патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Продолжительность исследования

В исследование включали пациенток с ПГПТ с 2005 по 2015 гг. Анализ данных проведен в 2018 г.

Описание медицинского вмешательства

Все пациентки были обследованы по единой схеме. Проводились анкетирование и стандартный сбор анамнеза. Пациентам проводили однократный забор крови объемом 10 мл натощак в утренние часы с помощью венепункции поверхностных вен в области локтевого сгиба. Всем участникам исследования выполняли денситометрию с количественной оценкой состояния костной ткани в поясничных позвонках (L_{1-IV}), проксимальном отделе бедра (шейке бедра (Neck), большом вертеле (Troch)), всем бедре (TH) и лучевой кости (ультрадистальном отделе (RUD), средней трети (R33%), всей лучевой кости (RT)), ультразвуковое исследование почек, ультразвуковое исследование околощитовидных желез.

Основной исход исследования

Основными конечными точками исследования были значения массы тела и ИМТ, концентрации общего и ионизированного кальция крови, ПТГ, минеральной плотности костей (МПК), показателей функций почек, липидного профиля крови и углеводного обмена у пациенток с ПГПТ и у здоровых участниц исследования.

Анализ в подгруппах

Участниц исследования разделили на две группы: группу с ПГПТ и группу контроля.

- В группу с ПГПТ включили пациенток с верифицированным ПГПТ. Верификация диагноза осуществлялась по данным медицинской документации на момент первичной диагностики: при выявлении высокой концентрации ПТГ, общего и ионизированного кальция (исследование проводилось не менее двух раз), аденомы околощитовидных желез по УЗИ и/или МСКТ и локального накопления радиофармпрепарата при сцинтиграфии с технетрилом.
- В группу контроля включили пациенток без ПГПТ (при обследовании подтверждено нормальное содержание ПТГ и общего и ионизированного кальция в крови).

Дополнительно группа пациенток с ПГПТ была разделена на две подгруппы:

- мягкая форма ПГПТ – в нее вошли участницы с отсутствием клинических проявлений заболевания с умеренно повышенным содержанием кальция и ПТГ в крови;
- манифестная форма ПГПТ – в нее вошли пациентки с наличием специфических костных и висцеральных осложнений ПГПТ.

Методы регистрации исходов

Динамику массы тела и ИМТ у пациенток с ПГПТ оценивали путем анкетирования (по данным анамнеза). Наличие нарушений углеводного обмена (НГН, НТГ, СД 2 типа) оценивали по критериям Всемирной Организации Здравоохранения 1999 г. [23] в ходе проведения ОГТТ.

В крови участников исследования измеряли концентрацию интактного ПТГ, общего и ионизированного кальция, фосфора, активность щелочной фосфатазы, оценивали параметры липидного спектра плазмы крови. Интактную молекулу ПТГ определяли на хемилюминесцентном анализаторе. Концентрацию мочевины и креатинина (с расчетом скорости клубочковой фильтрации),

общего и ионизированного кальция определяли на автоматическом биохимическом анализаторе HITACHI 912 (Япония) стандартными наборами фирмы Roche (Германия). ОХС, ТГ, ЛПОНП и ЛПВП оценивали ферментным методом на автоматическом анализаторе HITACHI 912. Концентрацию ЛПНП вычисляли по формуле:

$$\text{ЛПНП} = \text{ОХ} - \text{ЛПВП} - \text{ТГ}/2,2. (1)$$

Концентрацию иммунореактивного инсулина (ИРИ) в крови определяли при помощи стандартного набора иммуноферментного анализа (ИФА) для количественного измерения инсулина методом ИФА фирмы DSL (Diagnostic System Laboratories, США).

Индекс ИР HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) рассчитывали по формуле:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)})/22,5 (2).$$

УЗИ околощитовидных желез и почек выполняли на аппарате Valuson E8 фирмы General Electric (США). Двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DEXA) проводили на аппарате Prodigy GE Lunar (США).

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГУ «Эндокринологический научный центр» РАМН, выписка из протокола №7 от 06.04.2005 г. В исследование включены только пациенты, добровольно подписавшие форму информированного согласия на участие в исследовании.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ данных выполнен с помощью программного обеспечения MS Excel 2016 и IBM SPSS Statistics v.23. Для проверки нормальности распределения количественных данных в группах использовались критерий Колмогорова-Смирнова и тест Шапиро-Уилка, в зависимости от количества наблюдений. Переменные, имеющие нормальное распределение, были описаны с использованием среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) в виде $M \pm SD$. В качестве теста статистической значимости в таких случаях использовали тест Стьюдента (при сравнении двух групп) либо однофакторный дисперсионный анализ (при сравнении трех и более групп).

Переменные, имеющие распределение, отличное от нормального, описывали с использованием медианы (Mediana), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей, а также минимального (min) и максимального (max) значения

выборки в формате: Mediana [Q1; Q3]. В качестве теста статистической значимости в таких случаях применяли критерий Манна-Уитни (при сравнении двух групп) или критерий Краскела-Уоллиса (при сравнении трех и более групп).

Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента Пирсона или Спирмена с оценкой тесноты связи по шкале Чеддока. Кроме того, использовали простой линейный и логистический регрессионный анализ.

Для сравнения относительных показателей использовали критерий хи-квадрат Пирсона и точный тест Фишера в зависимости от значений ожидаемых частот. Обнаруженные отличия групп принимались за статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 256 пациентов, прошедших опрос и первичное клиническое обследование. Из них 220 женщин с ПГПТ в возрасте $58 \pm 9,5$ лет со сроком заболевания 2 [1; 5] года и 36 сопоставимых по возрасту пациенток группы контроля. Оценку показателей углеводного и жирового обменов провели только у 109 из 220 пациенток с ПГПТ; в данной группе средний возраст составил 56 лет. Концентрация ПТГ в группе пациенток с ПГПТ составила 201 [130; 410] пг/мл, средняя концентрация кальция в крови – $2,87 \pm 0,35$ ммоль/л, ИМТ – $27,1 \pm 8,2$ кг/м². Характеристика групп представлена в табл. 1.

Основные результаты исследования

Масса тела при ПГПТ

В каждую из основных групп были включены пациентки с избытком массы тела и ожирением, а также с нормальной массой тела:

- с нормальным ИМТ (< 25 кг/м²) – 47 пациенток с ПГПТ (43%) и 13 пациенток группы контроля (36%);
- с избыточным весом (ИМТ в пределах $25-30$ кг/м²) – 37 пациенток с ПГПТ (34%) и 13 пациенток группы контроля (36%);
- с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) – 25 пациенток с ПГПТ (23%) и 10 пациенток группы контроля (28%).

Изменение массы тела на фоне ПГПТ

По данным анкетирования, увеличение массы тела на фоне ПГПТ наблюдалось лишь в 8% случаев – у 18

Таблица 1. Характеристика основных показателей в зависимости от индекса массы тела в основной группе и группе контроля

ИМТ, кг/м ²	Группа	Количество пациенток	ПТГ, пг/мл	Са общий, ммоль/л	Объем ОЩЖ, см ³
<25	Контроль	13	54 [42; 61]	2,3±0,08	0,5 [0,3; 1,6]
	Основная	47	164 [126; 313]*	2,9±0,39*	
от 25 до 30	Контроль	13	51 [47; 59]	2,3±0,05	0,96 [0,4; 2,0]
	Основная	37	201 [124; 335]*	2,8±0,28*	
>30	Контроль	10	51 [45; 58]	2,4±0,03	0,9 [0,3; 2,7]
	Основная	25	180 [140; 243]*	2,8±0,25*	

Примечание: * – статистически значимые отличия по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

ИМТ – индекс массы тела, ПТГ – паратиреоидный гормон, ОЩЖ – околощитовидная железа

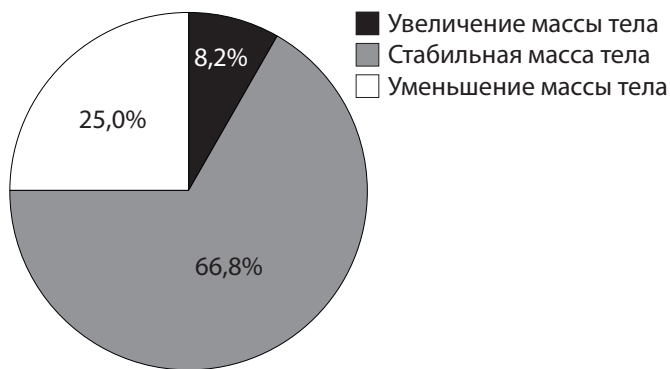


Рис. 1. Изменение массы тела на фоне первичного гиперпаратиреоза.

из 220 пациенток (в среднем на $6,1 \pm 3,1$ кг), а в 25% случаев (55/220) было отмечено ее снижение (в среднем на $10,0 \pm 3,2$ кг) (рис. 1).

Сформированные на основе динамики массы тела (снижение массы тела на фоне ПГПТ, увеличение или отсутствие изменений) подгруппы участниц исследования с ПГПТ значительно отличались между собой по концентрации ПТГ ($p < 0,001$) и (в меньшей степени) по концентрации ионизированного кальция в крови ($p < 0,001$) (рис. 2).

На момент обследования 35% пациенток в основной группе имели нормальный ИМТ, 1% пациенток страдали дефицитом массы тела, у 64% – был отмечен избыточный вес. При этом ожирение было выявлено у 24% пациенток с ПГПТ, а 1% пациенток имели морбидное ожирение (ИМТ > 40 кг/м²) (рис. 3).

Однако увеличение массы тела отметили 15% участниц с мягкой формой ПГПТ и 8% участниц – с манифестной.

При этом 31% пациенток с манифестной формой ПГПТ отметили снижение массы тела на фоне заболевания. Объективно на момент включения в исследование 35% пациенток с ПГПТ имели нормальный ИМТ (18,5–24,9 кг/м²), 1% пациенток страдали дефицитом массы тела (ИМТ $< 18,5$ кг/м²), у 64% пациенток был отмечен избыточный вес. При этом ожирение было выявлено у 24% пациенток с ПГПТ (ИМТ > 30 кг/м²), а у 1% – морбидное ожирение (ИМТ > 40 кг/м²) (рис. 3).

В ходе исследования нами обнаружена связь снижения фильтрационной функции почек с уменьшением массы тела пациенток с ПГПТ ($p = 0,009$). Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до уровня < 60 мл/мин/1,73 м² по MDRD было обнаружено у 33% пациенток из подгруппы участниц, снизивших массу тела на фоне ПГПТ. Сопоставимое снижение СКФ было выявлено лишь у 17% пациенток со стабильным весом и ни у одной пациентки, увеличившей вес на фоне ПГПТ. Однако значимая потеря массы тела наблюдалась и у пациенток с сохраненной фильтрационной функцией (рис. 4).

Состояние липидного обмена

У пациенток с ПГПТ содержание ЛПНП было значительно выше, чем в группе контроля (ОШ=3,22, 95% ДИ 1,48; 7,02) (табл. 2).

При этом у пациенток с манифестной формой ПГПТ была обнаружена более высокая концентрация ЛПНП в крови ($p = 0,035$) по сравнению с подгруппой пациенток с мягкой формой ПГПТ (табл. 3).

У большинства пациенток с ПГПТ наблюдалась гиперлипидемия IIa или IIb класса (аналогичные, хотя и менее выраженные нарушения липидного спектра отмечены

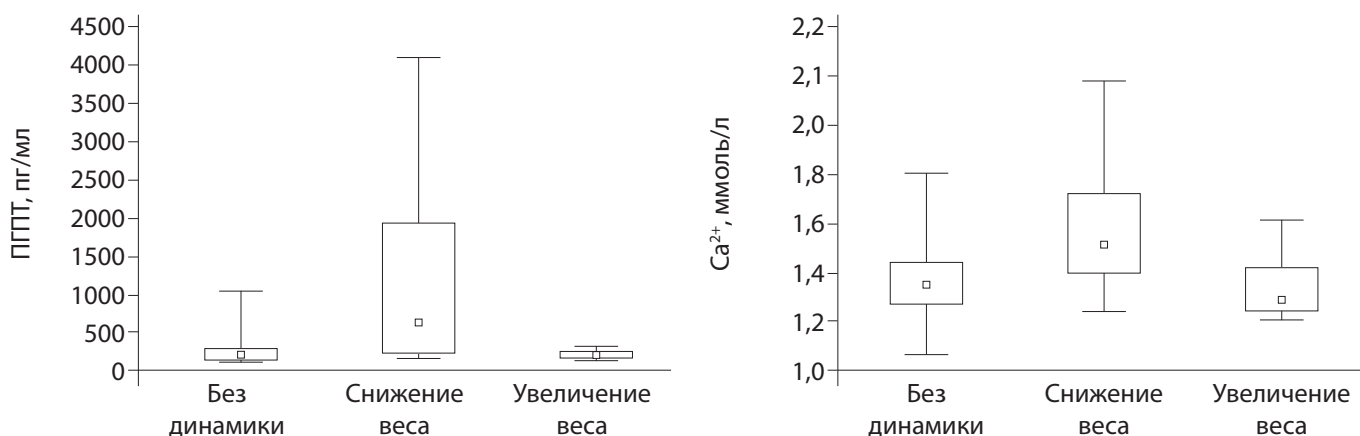


Рис. 2. Связь изменения массы тела на фоне первичного гиперпаратиреоза с концентрацией паратиреоидного гормона ($p < 0,001$) и Ca²⁺ ($p < 0,001$).

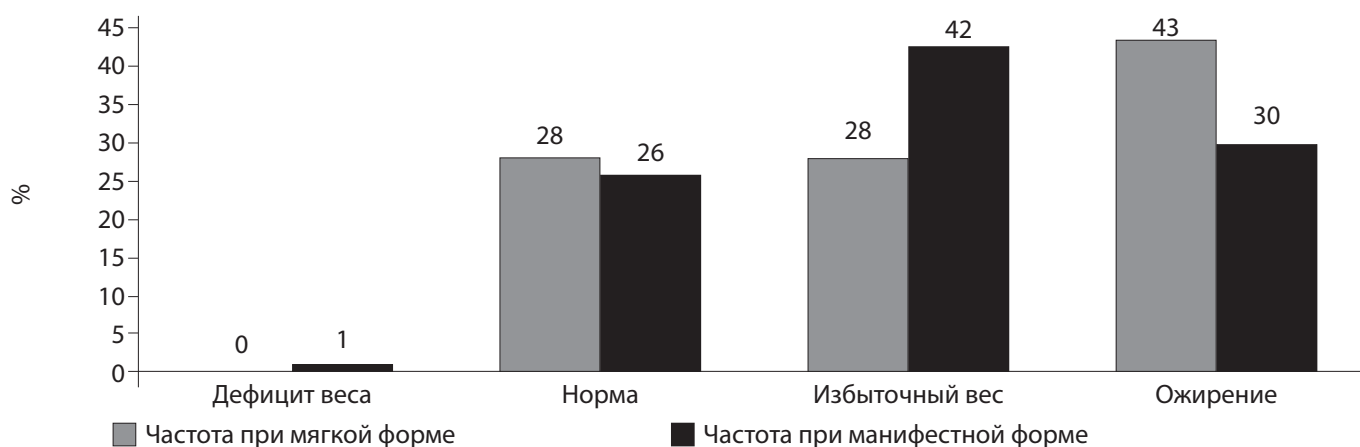


Рис. 3. Распределение участниц исследования из основной группы по индексу массы тела в зависимости от формы первичного гиперпаратиреоза.

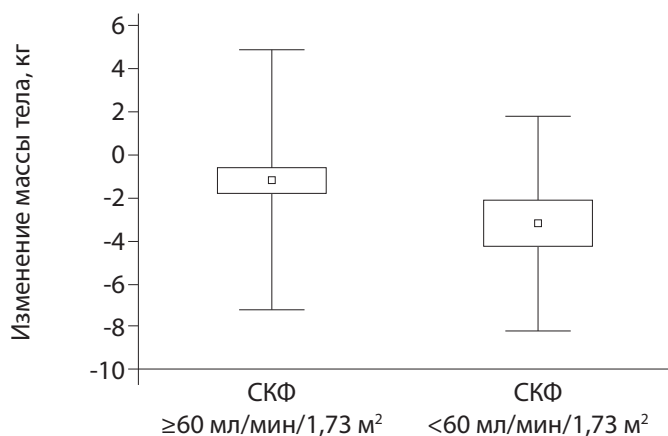


Рис. 4. Изменение массы тела на фоне первичного гиперпаратиреоза среди пациенток с различной фильтрационной функцией почек ($p=0,009$).

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

и у пациенток контрольной группы). При этом в обеих группах участниц отдельные показатели липидного спектра крови были ассоциированы с ИМТ и СКФ. Так, в группе ПГПТ СКФ была снижена у 20% пациенток. Среди этих участниц в наибольшей степени повышенной оказалась концентрация ОХЛ и ТГ в крови:

- концентрация ОХ в группе ПГПТ при СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м² составила $6,1 \pm 1,2$ ммоль/л против $5,8 \pm 1,1$ ммоль/л (в группе ПГПТ) и $5,6 \pm 1,2$ ммоль/л (в группе контроля) при СКФ >90 мл/мин/1,73 м² соответственно ($p=0,008$);
- концентрация ТГ в группе ПГПТ при СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м² составила $1,75 [1,4; 2,1]$ ммоль/л против $1,35 [1,0; 1,9]$ ммоль/л (в группе ПГПТ) и $1,1 [0,8; 1,8]$ ммоль/л (в группе ПГПТ) при СКФ >90 мл/мин/1,73 м² соответственно ($p=0,004$).

Независимо от ИМТ, в общей группе пациенток с ПГПТ индекс атерогенности прямо коррелировал с СКФ ($r=0,48$; $p=0,031$). Похожая ассоциация была обнаружена в отношении концентрации кальция крови и ТГ в крови пациенток с ПГПТ ($r=0,39$, $p=0,001$).

Таблица 2. Характеристика нарушений липидного обмена при первичном гиперпаратиреозе и в группе контроля

Нарушение	ПГПТ (n=109)		Контроль (n=36)		ОШ	95% ДИ
	%	Абс.	%	Абс.		
Дислипидемия	74,3	81	66,7	24	1,45	0,64; 3,27
Повышена концентрация ОХ	69,7	76	58,3	21	1,65	0,76; 3,58
Повышена концентрация ЛПНП	69,7	76	41,7	15	3,22*	1,48; 7,02
Снижено содержание ЛПВП	1,8	2	0,0	0	-	-

Примечание: * – статистически значимые отличия по сравнению с контролем ($p<0,05$). ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ОХ – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Таблица 3. Сравнение показателей липидного спектра крови и углеводного обмена пациенток с мягкой и манифестной формами первичного гиперпаратиреоза и группы контроля

Показатель	Манифестная форма (n=82)	Мягкая форма (n=27)	Группа контроля (n=36)
ИМТ, кг/м ²	$26 \pm 2,1$	$27,0 \pm 4,0$	$27,0 \pm 5,0$
Возраст, лет	$60,1 \pm 5,3$	$54,2 \pm 6,5$	$58,0 \pm 4,9$
ПТГ, пг/мл	334 [133; 1600]	140 [85; 310]	51 [47; 59] ^b
Ca ²⁺ , ммоль/л	$2,91 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,05^a$
ОХ, ммоль/л	$5,8 \pm 1,1$	$5,7 \pm 1,3$	$5,6 \pm 1,2$
ТГ, ммоль/л	$1,52 \pm 0,7$	$1,25 \pm 0,69$	$1,17 \pm 0,7$
ЛПНП, ммоль/л	$3,7 \pm 1,0^a$	$3,2 \pm 1,1$	$3,35 \pm 1,1$
ЛПВП, ммоль/л	$1,7 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,7$	$1,5 \pm 0,2$
Гликемия в 0', ммоль/л	$5,3 \pm 1,0$	$5,4 \pm 0,8$	$5,4 \pm 1,1$
Гликемия в 120', ммоль/л	$6,5 \pm 2,0^a$	$5,7 \pm 1,8$	-
ИРИ 0', мкЕд/мл	$11,2 \pm 7,0$	$10,1 \pm 3,9$	$9,1 \pm 5,8$
ИРИ 120', мкЕд/мл	$50,3 \pm 35,1^c$	$31,4 \pm 21,8$	-
НОМА	$2,7 \pm 2,1$	$2,47 \pm 1,4$	$2,5 \pm 1,6$
Повышенный индекс НОМА, %	23	27	27

Примечания. Сравнение между группами с ПГПТ: ^a – $p<0,05$; ^b – $p<0,01$; ^c – $p<0,001$. Сравнение группы пациенток с манифестной формой ПГПТ с контрольной группой: а – $p<0,01$; б – $p<0,001$. ИРИ – иммунореактивный инсулин. ИРИ 0 и ИРИ 120 мин – проведение ОГТТ. ИМТ – индекс массы тела, ПТГ – паратиреоидный гормон, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ИРИ – иммунореактивный инсулин, НОМА – Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

Таблица 4. Распространенность нарушений углеводного обмена в группе первичного гиперпаратиреоза и в группе контроля

Нарушение	ПГПТ		Контроль		ОШ	95% ДИ
	%	Абс.	%	Абс.		
НГН	3,0	3/101	2,9	1/35	1,04	0,11; 10,35
НТГ	12,3	10/81	8,8	3/34	1,46	0,37; 5,66
СД 2 типа	7,3	8/109	2,8	1/36	2,77	0,34; 23,0
Повышение НОМА	22,8	23/101	28,6	10/35	0,74	0,31; 1,76

Примечания: ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, НГН – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, СД – сахарный диабет.

При мягкой форме ПГПТ концентрация ТГ умеренно коррелировала с индексом ИР НОМА ($r=0,32$, $p=0,02$). Эта корреляция обнаружена и при манифестной форме ПГПТ – у пациенток с избыточной массой тела.

Состояние углеводного обмена

СД 2 типа по критериям ВОЗ от 1999 г. был верифицирован у 7% пациенток с ПГПТ, НГН – у 3% участниц, НТГ – у 12%, что несколько превышает распространенность соответствующих нарушений углеводного обмена в группе контроля (табл. 4), однако различия были статистически не значимыми ($p>0,05$). Таким образом, результаты проведенного исследования не позволяют заключить, что нарушения углеводного обмена на фоне ПГПТ встречаются чаще.

В ходе исследования мы не обнаружили значимых различий между группами с манифестной и мягкой формой ПГПТ по значениям гликемии натощак и индексу ИР НОМА ($p>0,05$). Однако обнаружены значимые отличия в значениях постпрандиальной гликемии между группами пациенток с манифестной и мягкой формами ПГПТ ($p=0,036$): гликемия на 120-й минуте ОГТТ была тем выше, чем выше концентрация ПТГ ($p=0,041$) (рис. 5).

Также у пациенток с манифестной формой ПГПТ зафиксирована значимо более высокая концентрация ИРИ на 120-й минуте ОГТТ ($p<0,001$). При этом концентрация ИРИ не коррелировала с содержанием ПТГ, но умеренно коррелировала с концентрацией ионизированного кальция в крови ($r=0,31$; $p=0,006$).

Среди пациенток с манифестной формой ПГПТ СД 2 типа встречался чаще (8%) по сравнению с группой пациенток с мягкой формой заболевания (4%), но эти от-

личия не были статистически значимыми – отношение шансов (ОШ) 2,7 (95% ДИ 0,7–22,1). Похожая тенденция отмечена в группе пациенток с мягкой формой ПГПТ по отношению к контрольной группе (4% против 3% соответственно; ОШ 1,3, 95% ДИ 0,3–13,2).

Индекс ИР НОМА с какими-либо показателями, характеризующими течение ПГПТ, значимо не коррелировал, за исключением слабой связи с концентрацией ПТГ ($r=0,27$; $p=0,008$). Согласно полученным нами данным, статистически значимо с индексом ИР НОМА при ПГПТ коррелировал только ИМТ ($r=0,67$; $p<0,001$), что отмечалось и в группе контроля. В связи с этим можно предположить, что ПГПТ влияет на ИР опосредованно – через изменение массы тела, что требует дальнейшего исследования с учетом влияния основных факторов развития СД у пациентов.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе проведения исследования не возникло.

ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне ПГПТ, помимо нарушения фосфорно-кальциевого обмена, имеются нарушения углеводного и жирового обменов, причинами которых могут быть контринсулярное действие ПТГ, изменение массы тела и нарушение фильтрационной функции почек. Наиболее вероятной причиной увеличения массы тела на фоне мягкой формы ПГПТ является снижение физической активности при сохраненном пищевом поведении в результате появления неспецифических симптомов начальных нарушений опорно-двигательного аппарата.

Одной из причин снижения массы тела на фоне тяжелой формы ПГПТ явилось снижение массы костной ткани, что подтверждается прямой корреляцией изменений массы тела с МПК различных отделов скелета и массы костного минерального компонента (ВМС) этих отделов на момент осмотра [2]. Также, по аналогии с катаболическим действием значительно повышенного содержания ПТГ на костную ткань, вероятно его влияние на все другие ткани организма, в результате которого уменьшается и мышечная, и жировая масса. Однако это предположение требует проведения дополнительных исследований с морфологическим исследованием образцов мягких тканей. Связь снижения фильтрационной функции почек с уменьшением массы тела пациенток с ПГПТ также подтверждена нами в ходе проведенного исследования.

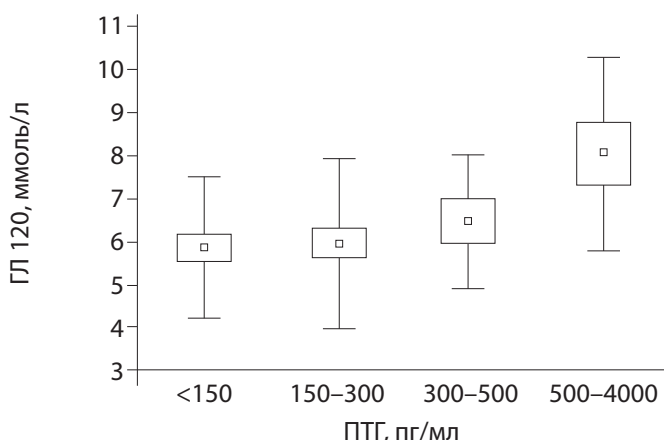


Рис. 5. Постпрандиальная гликемия при оральном глюкозотолерантном тесте в зависимости от концентрации паратиреоидного гормона. ГЛ - гликемия, ПТГ - паратиреоидный гормон.

Встречаемость избыточной массы тела у пациенток с ПГПТ в нашем исследовании не превышала популяционную в России (62%). Таким образом, частота выявления избыточной массы тела у пациентов с ПГПТ в России не превышала частоту, характерную для общей популяции [24], что противоречит выводам ранее проведенных аналогичных исследований [7], в которых продемонстрировано значительное повышение массы тела у пациентов с ПГПТ. У пациенток с ПГПТ в нашем исследовании чаще встречались потеря массы тела или отсутствие значимых ее изменений на фоне заболевания. Это может говорить о недостаточно эффективной диагностике мягких форм ПГПТ в России и позднем выявлении пациентов с манифестной формой уже на этапе тяжелых нарушений.

Связанные с ПГПТ изменения массы тела, очевидно, влияют на чувствительность тканей к инсулину. Снижение массы тела на фоне тяжелой формы заболевания, помимо снижения массы костной ткани, вероятнее всего, является следствием тяжелого аноректического эффекта гиперкальциемии и гиперпаратиреоза. Также возможно прямое липолитическое действие гиперкальциемии с увеличением выделения в кровь свободных жирных кислот из адипоцитов, а также нарушением ритма продукции инсулина в результате гиперстимуляции кальциевых каналов β -клеток поджелудочной железы [25]. Несмотря на обнаруженные взаимосвязи, механизмы влияния ПГПТ на углеводный обмен в целом остаются не до конца изученными, и исследования в данном направлении (в том числе с использованием новейших технологий и клэмп-метода) представляются весьма актуальными [26].

Полученные нами результаты согласуются с данными исследования Taylor (1991), в котором СД был обнаружен у 7,8% пациентов с ПГПТ, что значительно превышало распространенность среди группы контроля, сопоставимой по возрасту, полу и ИМТ (3%) [27]. Значимое увеличение встречаемости СД 2 типа среди пациентов с ПГПТ до 8,2% было показано и в ретроспективном исследовании Dalberg и соавт. (1996), включавшем данные 441 пациента. Этот показатель в 3 раза превышал заболеваемость СД в контрольной группе без ПГПТ, однако причины выявленных отличий к настоящему моменту неясны [28].

Ограничения исследования

Выборка участников исследования не была рассчитана заранее и не может считаться репрезентативной, в связи с чем экстраполируемость результатов исследования ограничена.

Для диагностики нарушений углеводного обмена были использованы устаревшие на сегодняшний день

критерии ВОЗ 1999 г. (что обусловлено временем начала исследования – 2005 г.), таким образом, можно предположить, что распространенность нарушений углеводного обмена при применении современных критериев диагностики могла быть большей.

Оценка причинно-следственных связей и возможного влияния патогенетических механизмов развития ПГПТ на липидный и углеводный обмен в рамках данного исследования невозможна по причине поперечного дизайна исследования. Ввиду высокой актуальности, проведение проспективных исследований представляется целесообразным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование продемонстрировало более высокую распространенность нарушений углеводного обмена у женщин с ПГПТ; эти нарушения чаще встречались у пациенток с манифестной формой ПГПТ. Отмечено наличие у пациенток с ПГПТ значимо более высокой постпрандиальной гликемии и инсулинемии на фоне ОГТТ. Наибольшее влияние на значение индекса ИР НОМА, – как в общей популяции, так и при ПГПТ, – имела масса тела. Мягкая форма ПГПТ чаще сопровождалась увеличением массы тела у пациенток и развитием ожирения, а манифестная форма – снижением массы тела на фоне заболевания. Полученные данные представляют значительный интерес и могут служить основой для разработки протоколов будущих проспективных контролируемых исследований, направленных на изучение метаболического профиля пациенток с ПГПТ, для последующего создания алгоритмов обследования и оптимальной тактики ведения ПГПТ, в том числе мягкой формы заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Научная работа проведена за счёт бюджета ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Мокрышева Н.Г. – анализ полученных данных, концепция исследования, внесение изменений и проверка текста; Добрева Е.А. – обработка материалов, написание текста, подготовка текста к публикации; Мирная С.С. – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, проверка текста; Дедов И.И. – концепция и дизайн исследования. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Вороненко И.В., Сыркин А.Л., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Гиперпаратиреоз и патология сердечно-сосудистой системы // *Остеопороз и остеопатии*. — 2006. — Т. 9. — №2. — С. 33-41. [Voronenko IV, Syrkin AL, Rozhinskaya LY, Mel'nichenko GA. Hyperparathyroidism and cardiovascular system pathology. *Osteoporosis and bone diseases*. 2006;9(2):33-41. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2006233-41>
2. Мокрышева Н.Г. *Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения*: Дис. ... д-ра мед. наук. — М.; 2011. [Mokrysheva NG. *Pervichnyy giperparatiriz* eo. *Epidemiologiya, klinika, sovremennyye printsipy diagnostiki i lecheniya*. [dissertation] Moscow; 2011. (In Russ.)]
3. Procopio M, Borretta G. Derangement of glucose metabolism in hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(11):1136-1142. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03345264>
4. Tassone F, Procopio M, Gianotti L, et al. Insulin resistance is not coupled with defective insulin secretion in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med*. 2009;26(10):968-973. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02804.x>

5. Thomas A, Kautzky-Willer A. *Diabetes in Hyperparathyroidism*. In: Ghigo E, Porta M, editors. *Diabetes Secondary to Endocrine and Pancreatic Disorders*. Front Diabetes. Vol 22. Basel: Karger; 2014. p. 92-100.
6. Temizkan S, Kocak O, Aydin K, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and insulin resistance. *Endocr Pract*. 2015;21(1):23-29. doi: <https://doi.org/10.4158/EPI14195.OR>
7. Curione M, Letizia C, Amato S, et al. Increased risk of cardiac death in primary hyperparathyroidism: what is a role of electrical instability? *Int J Cardiol*. 2007;121(2):200-202. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.08.072>
8. McCarty MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses*. 2003;61(5-6):535-542. doi: [https://doi.org/10.1016/s0306-9877\(03\)00227-5](https://doi.org/10.1016/s0306-9877(03)00227-5)
9. Delfini E, Petramala L, Caliumi C, et al. Circulating leptin and adiponectin levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Metabolism*. 2007;56(1):30-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.08.019>
10. Lacour B, Rouillet J-B, Liagre A-M, et al. Serum Lipoprotein Disturbances in Primary and Secondary Hyperparathyroidism and Effects of Parathyroidectomy. *Am J Kidney Dis*. 1986;8(6):422-429. doi: [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(86\)80169-x](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(86)80169-x)
11. Christensson T, Einarsson K. Serum lipids before and after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Clinica Chimica Acta*. 1977;78(3):411-415. doi: [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(77\)90074-2](https://doi.org/10.1016/0009-8981(77)90074-2)
12. Erem C, Kocak M, Hacıhasanoğlu A, et al. Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with primary hyperparathyroidism: increased plasma factor VII and X activities and D-Dimer levels. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(10):619-624. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2008-1065365>
13. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*. 1998;47(10):1643-1649. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.10.1643>
14. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1525-1530. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1891>
15. Stampfer MJ. A Prospective Study of Triglyceride Level, Low-Density Lipoprotein Particle Diameter, and Risk of Myocardial Infarction. *JAMA*. 1996;276(11):882. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03540110036029>
16. Krauss RM. Atherogenicity of Triglyceride-Rich Lipoproteins. *Am J Cardiol*. 1998;81(4):138-17B. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)00032-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00032-0)
17. Yener Ozturk F, Erol S, Canat MM, et al. Patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism may have similar metabolic profile as hypercalcemic patients. *Endocr J*. 2016;63(2):111-118. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ15-0392>
18. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, et al. Predictors of the Incident Metabolic Syndrome in Adults: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2004;27(3):788-793. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.788>
19. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004;109(4):551-556. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000112379.88385.67>
20. Taylor WH, Khaleeli AA. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17(3):175-180. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.199>
21. Schiff H, Sitter T, Lang SM. Noradrenergic blood pressure dysregulation and cytosolic calcium in primary hyperparathyroidism. *Kidney Blood Press Res*. 1997;20(5):290-296. doi: <https://doi.org/10.1159/000174161>
22. Haap M, Heller E, Thamer C, et al. Association of serum phosphate levels with glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin secretion in non-diabetic subjects. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(6):734-739. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602375>
23. World Health Organization. *Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Geneva: WHO; 1999.
24. Ремизов О.В. Инсулинорезистентность у детей. Гормонально-метаболические аспекты патогенеза, профилактики и лечение СД 2 типа: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М.; 2005. [Remizov OV. *Insulinorezistentnost' u detey. Gormonal'no-metabolicheskie aspekty patogeneza, profilaktika i lechenie SD 2 tipa*. [dissertation] Moscow; 2005. (In Russ.)]
25. Putnam R, Dhibar DP, Varshney S, et al. Effect of curative parathyroidectomy on insulin resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(6):784-789. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.192916>
26. Cvijovic G, Micic D, Kendereski A, et al. The effect of parathyroidectomy on insulin sensitivity in patients with primary hyperparathyroidism - an never ending story? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015;123(6):336-341. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549906>
27. Taylor WH. The Prevalence of Diabetes Mellitus in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Among Their Relatives. *Diabet Med*. 1991;8(7):683-687. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1991.tb01678.x>
28. Dalberg K, Brodin LA, Juhlin-Dannfelt A, Farnebo LO. Cardiac function in primary hyperparathyroidism before and after operation. An echocardiographic study. *Eur J Surg*. 1996;162(3):171-176.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Добрева Екатерина Александровна**, к.м.н., с.н.с. [Ekaterina A. Dobreva, MD, PhD, senior research associate]; 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8916-7346>; eLibrary SPIN: 3405-2467; e-mail: dobrevae@mail.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

Мирная Светлана Сергеевна, н.с. [Svetlana S. Mirnaya, MD, research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1341-0397>; eLibrary SPIN: 1968-7706; e-mail: svetlanamirnaya@yahoo.com

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Добрева Е.А., Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Дедов И.И. Нарушения углеводного и жирового обмена у женщин с первичным гиперпаратиреозом: результаты поперечного исследования // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №1. — С. 8-13. doi: [10.14341/DM9450](https://doi.org/10.14341/DM9450)

TO CITE THIS ARTICLE:

Dobreva EA, Mokrysheva NG, Mirnaya SS, Dedov II. Carbohydrate and lipid metabolism disorders in women with primary hyperparathyroidism: results of cross-sectional study. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(1):8-13. doi: [10.14341/DM9450](https://doi.org/10.14341/DM9450)