

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ГИПОПАРАТИРЕОЗ: ПРИЧИНЫ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ В ПАТОЛОГИИ КОСТНОЙ ТКАНИ



© Г.М. Нуруллина<sup>1</sup>, Г.И. Ахмадуллина<sup>1</sup>, И.С. Маслова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ВО "Ижевская государственная медицинская академия" Минздрава России, Ижевск, Россия

<sup>2</sup>БУЗ УР "Первая республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Удмуртской республики, Ижевск, Россия

Паратиреоидный гормон (ПТГ) регулирует поддержание концентрации кальция в сыворотке в узких пределах посредством прямого воздействия на кости, почки и косвенно за счет влияния на желудочно-кишечный тракт, также регулирует метаболизм фосфора. В ответ на снижение сывороточного кальция и витамина D развивается вторичный гиперпаратиреоз, что приводит к повышению костной резорбции. Однако далеко не во всех случаях недостаточности (или дефицита) витамина D или гипокальциемии наблюдается повышение паратгормона выше референсных значений. Супрессированный или неадекватно нормальный ПТГ при этих состояниях обозначается как функциональный гипопаратиреоз. Для объяснения функционального гипопаратиреоза предлагаются различные теории: дефицит магния, кишечный кальцистат, более низкие референсные значения для ПТГ плазмы, по сравнению с теми, которые в настоящее время предоставляются изготовителем диагностических наборов, биологические вариации витамин D-связывающего протеина. Однако в настоящее время ни одна из них не является общепринятой. Клиническое значение функционального гипопаратиреоза может заключаться в том, что недостаточность витамина D, гипокальциемия, гипомagneмия связаны с риском перелома независимо от ПТГ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** Функциональный гипопаратиреоз; дефицит витамина D; гипокальциемия; гипомagneмия; риск переломов

## FUNCTIONAL HYPOPARATHYROIDISM: CAUSES, PATHOGENESIS, CLINICAL SIGNIFICANCE IN BONE TISSUE PATHOLOGY

© Guzel M. Nurullina<sup>1</sup>, Guzyal I. Akhmadullina<sup>1</sup>, Irina S. Maslova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

<sup>2</sup>The First Republican Clinical Hospital, Izhevsk, Russia

Parathyroid hormone (PTH) regulates the maintenance of serum calcium concentration in strict limits through direct effects on bones and kidneys and indirectly due to the effect on the gastrointestinal tract. PTH also regulates phosphorus metabolism. Secondary hyperparathyroidism develops in response to a decreased serum calcium and vitamin D levels, leading to an increased bone resorption. However, the increase in parathyroid hormone above the reference values is not observed in all cases of vitamin D deficiency or hypocalcemia. Suppressed or inadequately normal PTH in these conditions is referred to as functional hypoparathyroidism. Various theories have been suggested to explain the functional hypoparathyroidism: magnesium deficiency, intestinal calcitriol, lower reference values for plasma PTH compared to current cut off interval, biological variations of vitamin D-binding protein. However, at present none of these theories are generally accepted. The clinical significance of functional hypoparathyroidism may be that vitamin D deficiency, hypocalcemia, and hypomagneemia are associated with a risk of fracture, regardless PTH level.

**KEYWORDS:** Functional hypoparathyroidism; vitamin D deficiency; hypocalcemia; hypomagneemia; fracture risk

### ВВЕДЕНИЕ

Паратиреоидный гормон (ПТГ) представляет собой пептидный гормон с 84 аминокислотами, синтезирующийся в клетках околощитовидных желез. ПТГ регулирует поддержание концентрации кальция в сыворотке в узких пределах посредством прямого воздействия на кости, почки и косвенно за счет влияния на желудочно-кишечный тракт [1], также регулирует метаболизм фосфора [2]. ПТГ снижает уровни фосфора в сыворотке через ингибирование почечной реабсорбции фосфатов как в проксимальных, так и в дистальных канальцах [3].

ПТГ выделяется из клеток околощитовидной железы тонически, в циркадном и стохастически пульсирующем режиме. Синтез и секреция ПТГ контролируются кальций-чувствительным рецептором (CaSR), который экс-

прессируется на мембране паратироцитов [4]. Сигналом для синтеза и секреции ПТГ является снижение концентрации внеклеточного ионизированного кальция. Сигнальные пути, иницируемые или ингибируемые CaSR, регулируются заполненностью CaSR ионом кальция. Меньшее значение имеет стимуляция секреции ПТГ увеличением концентрации фосфора либо непосредственно, либо путем стехиометрического снижения содержания кальция [3].

Когда ионизированный кальций (Ca<sup>2+</sup>) связывается с CaSR, он вызывает конформационное изменение во внеклеточном домене рецептора. Эти изменения, возможно, передаются через полупроницаемый трансмембранный домен, чтобы обеспечить взаимодействие внутриклеточных доменов рецептора с гетеротримерными субъединицами белка G, G<sub>12</sub> и G<sub>13</sub>. Посредством



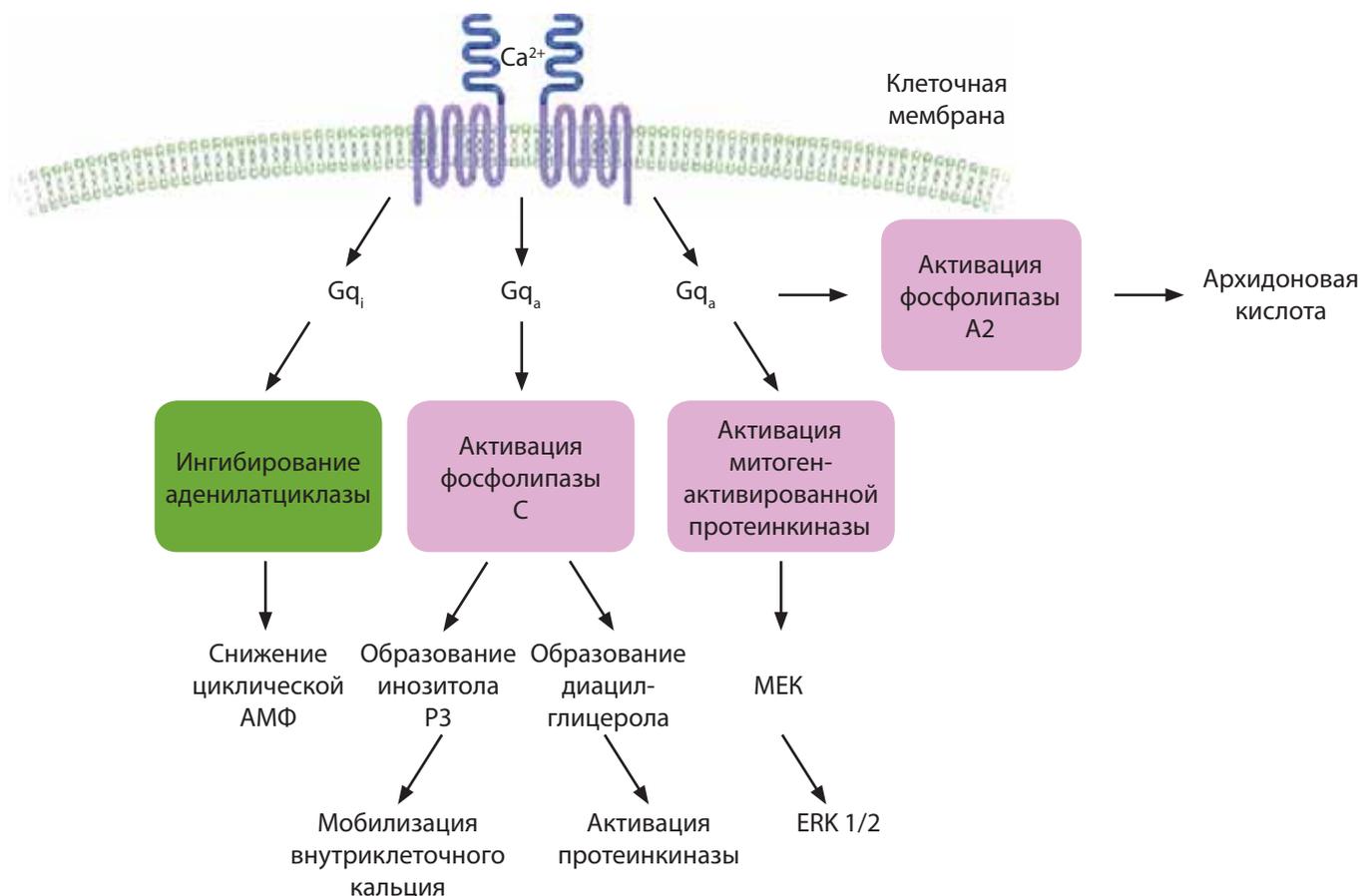


Рис. 1. Изменения в паратироците при взаимодействии  $\text{Ca}^{2+}$  с CaSR.

Примечание:  $\text{Ca}^{2+}$  – кальций, CaSR – кальций-чувствительный рецептор, MAPK – митоген-активированная протеинкиназа, ERK – внеклеточная сигнал-регулирующая киназа, MEK (MAP kinase/ERK kinase) – киназа MAPK/ERK, сигнальный каскад ERK 1/2 – каскад внеклеточных сигнал-регулирующих киназ ERK1 и ERK2.

ассоциации CaSR с  $\text{G}_{i\alpha}$  ингибируется активность аденилатциклазы (АЦ) и уменьшаются концентрации циклической АМФ [5]. Ассоциация CaSR с  $\text{G}_{q\alpha}$ -субъединицей приводит к активации PLC (phospholipasa C, фосфолипаза C), что сопровождается увеличением концентрации инозитола Р3 [6, 7] и диацилглицерола (DAG) с последующими эффектами, такими как увеличение внутриклеточной концентрации кальция, мобилизуемого из внутриклеточного депо, и активацией протеинкиназы C. MAPK (mitogen-activated protein kinase, митоген-активированная протеинкиназа) и PLA2 (phospholipasa A2, фосфолипаза A2) активируются  $\text{G}_{q\alpha}$ -сигнальными путями с увеличением MEK (MAP kinase/ERK kinase, киназа MAPK /ERK) и ERK (extracellular signal-regulated kinase, внеклеточная сигнал-регулирующая киназа) и увеличением образования арахидоновой кислоты [8]. Эти изменения в паратироцитах приводят к быстрому высвобождению заранее синтезированного ПТГ (рис. 1).

Концентрации ПТГ в сыворотке зависят от высвобождения молекул ПТГ, хранящихся в секреторных гранулах внутри клеток околощитовидной железы, и синтеза новых молекул ПТГ. Концентрация кальция, фосфора и метаболитов витамина D в плазме крови регулируют высвобождение и синтез ПТГ. Быстрое высвобождение ПТГ из секреторных гранул при гипокальциемических состояниях модулируется связыванием  $\text{Ca}^{2+}$  с CaSR на паратироцитах [9, 9]. Гипокальциемия также замедляет скорость деградации ПТГ в околощитовидной железе, тем самым делая доступным для высвобождения большие количества молекул ПТГ [11, 12] и увеличивая деле-

ние паратироцитов, возможно, через действие CaSR [13]. Концентрация фосфора дополнительно влияет на синтез ПТГ, хотя точные механизмы этого влияния до настоящего времени неизвестны. [14].  $1\alpha,25\text{-дигидроксивитамин D}$  ( $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) изменяет транскрипцию гена ПТГ и может оказывать косвенное влияние на высвобождение ПТГ путем увеличения экспрессии CaSR.

Транскрипция CaSR не зависит от концентраций  $\text{Ca}^{2+}$ , но снижается *in vivo* при уменьшении  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{дигидроксивитамина D}$  в околощитовидных железах, в почках и С-клетках щитовидной железы [15]. Снижение концентраций CaSR в клетках околощитовидных желез уменьшает чувствительность паратироцитов к плазменному  $\text{Ca}^{2+}$  и вносит вклад в развитие вторичного гиперпаратиреоза.

Действие ПТГ опосредуется, в первую очередь, рецептором ПТГ, известным как ПТГ1Р [16]. Аминотерминальный домен ПТГ взаимодействует с ПТГ1Р, G-протеин-связанным рецептором, кодирующимся геном 14 экзона, расположенного на хромосоме 3. ПТГ1Р экспрессируется на поверхности остеобластов и остеоцитов в кости, и тубулярных клеток почек [17]. Стимуляция ПТГ1Р приводит к  $\text{G}_{\alpha}$ -опосредованной активации сигнального пути аденилатциклазы / циклического АМФ (цАМФ) / протеинкиназы А (ПКА) [18]. ПТГ1Р также связан с  $\text{G}_{q\alpha}$ -опосредованной активацией сигнального каскада фосфолипазы / протеинкиназы С (ПКС) [19]. Связывание ПТГ с ПТГ1Р транслоцирует  $\beta$ -аррестины в клеточную мембрану [20], что в свою очередь подавляет ПТГ-индуцированную активацию цАМФ, и стимулирует сигналь-

ный каскад ERK1 / 2 [17].

ПТГ-индуцированная транслокация  $\beta$ -аррестинов в клеточную мембрану способствует анаболическому действию ПТГ на кости независимо от классической передачи белка G [21]. ПТГ-индуцированное увеличение резорбции кости опосредуется *in vivo* за счет повышения активности остеокластов [22]. ПТГ модулирует в остеобластах и в остеоцитах экспрессию рецепторного активатора ядерного фактора-каппа-B-лиганда (RANKL) и его растворимого остеопротегерина рецептора депо (OPG) и тем самым регулирует остеокластогенез [23, 24].

Таким образом, в ответ на снижение сывороточной концентрации кальция и витамина D развивается вторичный гиперпаратиреоз, что приводит к повышению костной резорбции, однако далеко не во всех случаях недостаточности (или дефицита) витамина D или гипокальциемии наблюдается повышение концентрации паратгормона выше референсных значений. Нормальная концентрация ПТГ при недостаточности (или дефиците) витамина D, то есть отсутствие адекватного ответа интактных околотитовидных желез, обозначается как функциональный гипопаратиреоз [25]. В исследовании Atouzoougan A et al. приняло участие двести тридцать семь женщин (72,9 $\pm$ 11,6 года), среди них у 90,4% была недостаточность витамина D (25 [ОН] D $\leq$ 30 нг/мл). 87,9% пациентов с недостаточностью витамина D имели нормальную концентрацию ПТГ ( $\leq$ 64 нг/л) [25]. В исследовании Subramanian Kannan et al. приняло участие 727 пациентов с дефицитом витамина D, среди которых у 56% (407 чел.) вторичный гиперпаратиреоз не развился [26].

Высказывается предположение, что дефицит магния (Mg) может играть роль в отсутствии повышения ПТГ у пациентов с дефицитом витамина D [27–32]. Магний играет центральную роль в регуляции активности аденилатциклазы и в последующем производстве цАМФ [33, 34]. Поскольку и секреция, и конечные органые эффекты ПТГ опосредуются цАМФ, снижение активности аденилатциклазы при дефиците магния приводит к понижению концентрации ПТГ в крови [35]. Однако не у всех пациентов с функциональным гипопаратиреозом выявляется гипомagneмия. В исследовании Kannan S et al., 2014 г., в котором ретроспективно были оценены данные 6255 пациентов с дефицитом витамина D, не было выявлено статистической разницы по концентрации Mg среди тех, у которых был вторичный гиперпаратиреоз, и тех, у которых его не было ( $p=0,14$ ) [36]. Необходимо учитывать, что отсутствие гипомagneмии не исключает дефицит Mg в организме, а ее присутствие обычно указывает на системный дефицит Mg. Истощение внутриклеточного депо и/или концентрации ионизированного Mg плазмы может быть обнаружено у лиц с нормальной концентрацией общего Mg [37]. Однако большинство исследований в литературе основывается на измерении общего Mg, что затрудняет оценку связи дефицита Mg с различными состояниями [38].

Неадекватное потребление кальция с пищей и снижение его абсорбции из кишечника являются важными факторами, влияющими на повышение частоты вторичного гиперпаратиреоза. Garg M.K. предложена теория кишечного кальцистата [39], чтобы объяснить недостаточное повышение ПТГ у некоторых пациентов с дефицитом витамина D. В данной гипотезе предполагается

о существовании кишечного кальцистата, который контролирует абсорбцию кальция, не зависящую от уровней ПТГ. Кишечный кальцистат состоит из CaSR на щеточной каемке клеток кишечника, который измеряет кальций и концентрацию витамина D в интестинальных клетках. CaSR подавляет генерацию активных метаболитов витамина D в клетках кишечника и уменьшает активный трансцеллюлярный транспорт кальция. CaSR также облегчает пассивную парацеллюлярную диффузию кальция в кишечнике. Локальная адаптация регулирует фракционную абсорбцию кальция в соответствии с требованиями организма. Предполагается, что у пациентов с дефицитом витамина D, у которых нет вторичного гиперпаратиреоза, поддерживается эукальциемия в результате повышенной кишечной абсорбцией кальция. Пациенты, у которых локальная адаптация не компенсирует дефицит кальция, развивается вторичный гиперпаратиреоз.

Для объяснения функционального гипопаратиреоза предлагается ряд других теорий. Одна из них заключается в том, что верхние референсные пределы ПТГ, предоставляемые производителями диагностических наборов, вероятно, могут быть слишком высокими, и, в то же время снижение верхних пределов нормы для ПТГ может привести к более частому выявлению вторичного гиперпаратиреоза.

Во французском исследовании 2014 г. среди 1824 пациентов со значениями в плазме 25 (ОН) витамина D 20 нг/мл или выше было выявлено, что 97,5-й процентиль концентрации ПТГ в плазме составил 45,5 нг/л. Используя это значение в качестве верхней границы референса, 5% пациентов со значениями 25 (ОН) витамина D менее 20 нг/мл имели высокий уровень ПТГ в плазме, что соответствует вторичному гиперпаратиреозу. Среди исследуемых, у которых 25 (ОН) витамин D был 20 нг/мл или выше 97,5-й процентиль ПТГ плазмы был выше у пациентов с избыточным весом / ожирением (51,9 нг/л). Авторы пришли к выводам, что в этой популяции верхняя граница референсного интервала для ПТГ плазмы, намного ниже значений, которые в настоящее время являются общепринятыми (65 нг/л), и варьируется от массы тела. Эти результаты могут способствовать улучшению диагностики первичного и вторичного гиперпаратиреоза [40]. Однако по данным других авторов, референсные значения ПТГ при нормальной концентрации витамина D близки к общепринятым значениям [41, 42].

Существует циркадный ритм секреции ПТГ с более высокой концентрацией в течение позднего утреннего и раннего дневного периода, и минимальной – в ранние утренние часы, также есть различия в значениях в плазме и сыворотке (значения в плазме несколько ниже, чем в сыворотке), что тоже может влиять на уровни ПТГ в крови [43].

Также было высказано предположение, что биологические вариации витамин D-связывающего протеина (особенно у афроамериканцев) [44, 45] могут приводить к изменениям концентрации циркулирующего 25 (ОН) витамина D, но поддерживать нормальные значения свободного витамина D. Следовательно, пациенты с дефицитом витамина D, у которых не обнаруживается повышение ПТГ, могут фактически иметь изменения в связывающих белках, а не истинный дефицит. Однако, исследование Ponda et al. [46] показало, что у пациен-

тов с дефицитом витамина D, получающих насыщающие дозы, общее количество 25 (ОН) витамина D является истинным биомаркером активности витамина D и что концентрация витамин D – связующего протеина, по-видимому, не имеет самостоятельного биологического эффекта. Таким образом, в настоящее время нет общепринятой теории объяснения развития функционального гипопаратиреоза.

Была выдвинута гипотеза о защитной роли функционального гипопаратиреоза, которая была опровергнута в ряде исследований. В вышеприведенном исследовании Amouzougan A et al. с включением женщин с низкоэнергетическими переломами (237 чел.), функциональный гипопаратиреоз был обнаружен у 87,9% при наличии недостаточности витамина D (214 человек) [25]. В исследовании Yamauchi M et al. было обнаружено, что доля пациентов с переломами была значительно выше в группе с более низкими показателями ПТГ и 25 (ОН) витамина D, чем в группе с более высокими ПТГ и 25 (ОН) витамином D. В заключение авторами было представлено, что недостаточность витамина D связана с риском перелома независимо от концентрации ПТГ, функциональный гипопаратиреоз, а не вторичный гиперпаратиреоз, может быть фактором риска снижения прочности кости при недостаточности витамина D [47].

Можно предположить, что повышение риска переломов при функциональном гипопаратиреозе может быть связано с дефицитом магния. Самки мышей C57BL / 6J (C57 black 6) в возрасте 4 недели были случайным образом распределены по 2 группам и употребляли диету с нормальным или редуцированным количеством магния, с одинаковым содержанием кальция в течение 8 недель. Были проанализированы образцы плазмы и мочи, также произведена резекция бедренной кости для исследования с помощью микро-КТ. У мышей с низким содержанием Mg в диете наблюдалось статистически значимое снижение объема костной ткани, объема трабекулярной кости, биохимический анализ выявил статистически значимое снижение концентраций Ca в плазме и моче [48]. В другом исследовании изучалось влияние употребления магния с пищей на костный метаболизм, динамическую прочность кости у овариэктомированных крыс. Две группы крыс получали диету с содержанием 0,05% или 0,15% Mg в течение 42 дней. Экскреция с мочой маркера костной резорбции дезоксипиридинолина была статистически значимо ниже и маркер костного образования остеокальцин в сыворотке был значительно выше у крыс, которых кормили 0,15% Mg диетой по сравнению с крысами, которым давали 0,05% Mg. Сила, которую необходимо было применить для разрушения бедренной кости у крыс, которых кормили 0,15% Mg диетой, была статистически значимо больше, чем для крыс, которым давали 0,05% Mg диету. Эти результаты показывают, что добавление магния в пищу способствует

ет костному формированию и предотвращает резорбцию кости, увеличивает динамическую прочность кости у овариэктомированных крыс [49].

В исследовании A.A. Welch et al., в котором участвовало 156575 мужчин и женщин в возрасте от 39 до 72 лет, было выявлено, что повышение употребления магния с пищей положительно коррелирует с мышечной силой по данным кистевой динамометрии, массой скелетных мышц, минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) [50]. В проспективном когортном исследовании, в котором приняло участие 73684 женщин, обнаружено, что МПКТ бедра была на 3% выше ( $P < 0,001$ ), МПКТ всего тела – на 2% ( $P < 0,001$ ) у женщин с потреблением магния более 422.5 Mg/сутки по сравнению с теми, у кого оно было менее 206.5 мг Mg/сутки. Частота и относительный риск переломов бедра, ребер, грудины, черепа, пальцев, шейных позвонков не различались у пациентов с различным потреблением магния, а риск переломов нижних конечностей или предплечья увеличивался у женщин с высоким потреблением магния, что, возможно, связано с большей физической активностью и повышенным риском падений у данных женщин [51]. По данным мета-анализа 2016 г. не получено статистически значимых корреляций между высоким потреблением магния с пищей или добавками и частотой переломов бедра и других переломов. Наблюдалась слабая положительная корреляция между потреблением магния и МПКТ шейки бедренной кости и проксимального отдела бедра. Статистически значимых корреляций между приемом магния и МПКТ в поясничном отделе позвоночника выявлено не было [52].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день функциональный гипопаратиреоз является мало изученным состоянием, нет единого мнения в отношении патогенетических механизмов его развития. Клиническое значение данного патологического состояния остается до конца не выясненным. Несомненно, необходимы дальнейшие клинические исследования для уточнения причин развития функционального гипопаратиреоза, его роли в поражении костной системы, разработки алгоритма диагностики и, самое главное, лечебной тактики.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

**Участие авторов:** все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и публикацию статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2015;22:41-50. doi: 10.1016/j.coph.2015.03.005.
- Civitelli R, Ziambaras K. Calcium and phosphate homeostasis: concerted interplay of new regulators. *J Endocrinol Invest.* 2011;34:3-7.
- Bringham F, Demay M, Kronenberg H. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology. Vol. 1.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p.1203-1268.
- Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2008;22(1):129-148. doi: 10.1016/j.berh.2007.11.006.
- Hofer AM, Brown EM. Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003;4(7):530-538. doi: 10.1038/nrm1154.
- Gesek FA, Friedman PA. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. *J. Clin. Invest.* 1992;90(3):749-758. doi: 10.1172/JCI115947.
- Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;22(2):216-224. doi: 10.1681/ASN.2010020186.
- Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol. Rev.* 2001;81(1):239-297. doi: 10.1152/physrev.2001.81.1.239.
- Potts JT, Gardella TJ. Progress, paradox, and potential: parathyroid hormone research over five decades. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007;1117:196-208. doi: 10.1196/annals.1402.088.
- Мирная С.С., Пигарова Е.А., Белаева А.В., и др. Роль кальций-чувствительного рецептора в поддержании системы кальциевого гомеостаза // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – Т. 13. – №3. – С. 32-36. [Mirnaya SS, Pigarova EA, Belyaeva AV, et al. The role of the calcium-sensitive receptor in maintaining calcium homeostasis systems. *Osteoporosis and bone diseases.* 2010;13(3):32-36. (In Russ).] doi: 10.14341/osteo2010332-36
- Habener JF, Kemper B, Potts JT, Jr. Calcium-dependent intracellular degradation of parathyroid hormone: a possible mechanism for the regulation of hormone stores. *Endocrinology.* 1975;97(2):431-441. doi: 10.1210/endo-97-2-431.
- Morrissey JJ, Cohn DV. Secretion and degradation of parathormone as a function of intracellular maturation of hormone pools. *J. Cell Biol.* 1979;83(3):521. doi: 10.1083/jcb.83.3.521.
- Hofer AM, Brown EM. Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003;4(7):530-538. doi: 10.1038/nrm1154.
- Naveh-Many T, Sela-Brown A, Silver J. Protein-RNA interactions in the regulation of PTH gene expression by calcium and phosphate. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1999;14(4):811-813. doi: 10.1093/ndt/14.4.811.
- Canaff L, Hendy GN. Human calcium-sensing receptor gene. Vitamin D response elements in promoters P1 and P2 confer transcriptional responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Biol Chem.* 2002;277:30337-30350. doi: 10.1074/jbc.M201804200
- Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2015;22:41-50. doi: 10.1016/j.coph.2015.03.005.
- Datta NS, Abou-Samra AB. PTH and PTHrP signaling in osteoblasts. *Cell. Signal.* 2009;21(8):1245-1254. doi: 10.1016/j.cellsig.2009.02.012.
- Gardella TJ. Interactions of PTH with receptors and signaling. In: Bilezikian JP, Marcus RA, Marcocci LM, Silverberg C, Potts JT, editors. *The Parathyroids.* 3<sup>rd</sup> edition. SJ.Elsevier; 2015. p. 65-80.
- Kousteni S, Bilezikian JP. The cell biology of parathyroid hormone in osteoblasts. *Curr Osteoporos Rep.* 2008;6:72-76. doi: 10.1007/s11914-008-0013-9
- Villardaga JP, Frank M, Krasel C, et al. Differential conformational requirements for activation of G proteins and the regulatory proteins arrestin and G protein-coupled receptor kinase in the G protein-coupled receptor for parathyroid hormone (PTH)/PTH-related protein. *J. Biol. Chem.* 2001;276(36):33435-33443. doi: 10.1074/jbc.M011495200.
- Gesty-Palmer D, Flannery P, Yuan L, et al. A beta-arrestin-biased agonist of the parathyroid hormone receptor (PTH1R) promotes bone formation independent of G protein activation. *Sci. Transl. Med.* 2009;1(1):1ra1. doi: 10.1126/scitranslmed.3000071.
- Xiong J, O'Brien CA. Osteocyte RANKL: new insights into the control of bone remodeling. *J Bone Miner Res.* 2012;27(3):499-505. doi: 10.1002/jbmr.1547.
- Kanzawa M, Sugimoto T, Kanatani M, Chihara K. Involvement of osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor in the stimulation of osteoclast formation by parathyroid hormone in mouse bone cells. *Eur J Endocrinol.* 2000; 142:661-664.
- O'Brien CA, Nakashima T, Takayanagi H. Osteocyte control of osteoclastogenesis. *Bone.* 2013;54(2):258-63. doi: 10.1016/j.bone.2012.08.121.
- Amouzougan A, Chopin F, Laporte S et al. Functional hypoparathyroidism in postmenopausal women with fragility fracture. *Joint Bone Spine.* 2012;79(2):170-175. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.04.005.
- Kannan S, Mahadevan S, Velayutham P, et al. Estimation of magnesium in patients with functional hypoparathyroidism. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2014;18(6):821-825. doi: 10.4103/2230-8210.141365.
- Sahota O, Munday MK, San P, Godber IM, Hosking DJ. Vitamin D insufficiency and the blunted PTH response in established osteoporosis: the role of magnesium deficiency. *Osteoporos Int.* 2006;17(7):1013-1021. doi: 10.1007/s00198-006-0084-3
- Mutnuri S, Fernandez I, Kochar T. Suppression of Parathyroid Hormone in a Patient with Severe Magnesium Depletion. *Case reports in nephrology.* 2016;2016:2608538. doi: 10.1155/2016/2608538.
- Freitag JJ, Martin KJ, Conrades MB, et al. Evidence for skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency. Studies in isolated perfused bone. *J. Clin. Invest.* 1979;64(5):1238-1244. doi: 10.1172/JCI109578.
- Hansen BA, Bruserud O. Hypomagnesemia in critically ill patients. *Journal of intensive care.* 2018;6:21. doi: 10.1186/s40560-018-0291-y.
- Егшатын Л.В. Функциональный гипопаратиреоз на фоне гипомagneмии при длительном приеме ингибитора протонной помпы // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – Т. 20. – №3. – С. 102-107. [Egshatyan LV. Functional hypoparathyroidism secondary to magnesium deficiency in long-term users of proton pump inhibitor. *Osteoporosis and bone diseases.* 2018;20(3):102-107]. doi: 10.14341/osteo20173102-107;
- Astor MC, Løvås K, Wolff ASB, et al. Hypomagnesemia and functional hypoparathyroidism due to novel mutations in the Mg-channel TRPM6. *Endocrine Connections.* 2015;4(4):215-222. doi: 10.1530/EC-15-0066.
- Rude RK. Renal cortical adenylate cyclase: characterization of magnesium activation. *Endocrinology.* 1983;113(4):1348-1355. doi: 10.1210/endo-113-4-1348.
- Gilman AG. Guanine nucleotide-binding regulatory proteins and dual control of adenylate cyclase. *J. Clin. Invest.* 1984;73(1):1-4. doi: 10.1172/JCI111179.
- C. Hermans, C. Lefebvre, J.-P. Devogelaer, M. Lambert. Hypocalcaemia and chronic alcohol intoxication: transient hypoparathyroidism secondary to magnesium deficiency. *Clinical Rheumatology.* 1996;15(2):193-196.
- Kannan S, Mahadevan S, Velayutham P, et al. Estimation of magnesium in patients with functional hypoparathyroidism. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2014;18(6):821-825. doi: 10.4103/2230-8210.141365.
- Barbagallo M, Di Bella G, Brucato V, et al. Serum ionized magnesium in diabetic older persons. *Metabolism.* 2014;63:502-509. doi: 10.1016/j.metabol.2013.12.003
- Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes.* 2015;6(10):1152-1157. doi:10.4239/wjcd.v6.i10.1152.
- Garg MK. The intestinal calcistat. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013;17(Suppl 1):S25-28. doi: 10.4103/2230-8210.119497.
- Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, et al. Interpretation of plasma PTH concentrations according to 25OHD status, gender, age, weight status, and calcium intake: importance of the reference values. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(4):1196-1203. doi: 10.1210/jc.2013-3349.
- La'ulu SL, Roberts WL. Performance characteristics of six intact parathyroid hormone assays. *Am. J. Clin. Pathol.* 2010;134(6):930-938. doi: 10.1309/AJCLGCCR7IPVHA7.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Heckendorff L, Mosekilde L. Determinants of plasma PTH and their implication for defining a reference interval. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2011;74(1):37-43. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03894.x.
- el-Hajj Fuleihan G, Klerman EB, Brown EN, et al. The parathyroid hormone circadian rhythm is truly endogenous—a general clinical research center study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997;82(1):281-286. doi: 10.1210/jcem.82.1.3683.

44. Gutierrez OM, Farwell WR, Kermah D, Taylor EN. Racial differences in the relationship between vitamin D, bone mineral density, and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos. Int.* 2011;22(6):1745-1753. doi: 10.1007/s00198-010-1383-2.
45. Wang D, McCully ME, Luo Z, et al. Structural and functional consequences of cardiac troponin C L57Q and I61Q Ca(2+)-desensitizing variants. *Arch Biochem Biophys.* 2013;535:68-75. doi: 10.1016/j.abb.2013.02.006.
46. Ponda MP, McGee D, Breslow JL. Vitamin D-binding protein levels do not influence the effect of Vitamin D repletion on serum PTH and Calcium: Data from a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:2494-2499. doi: 10.1210/jc.2014-1181.
47. Yamauchi M, Kaji H, Nawata K, et al. Role of parathyroid hormone in bone fragility of postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *Calcif Tissue Int.* 2011;88(5):362-9. doi: 10.1007/s00223-011-9464-6.
48. Tu SJ, Wang SP, Cheng FC, et al. Attenuating trabecular morphology associated with low magnesium diet evaluated using micro computed tomography. *PLoS One.* 2017;12(4):e0174806. doi: 10.1371/journal.pone.0174806.
49. Toba Y, Kajita Y, Masuyama R, et al. Dietary magnesium supplementation affects bone metabolism and dynamic strength of bone in ovariectomized rats. *J. Nutr.* 2000;130(2):216-220. doi: 10.1093/jn/130.2.216.
50. Welch AA, Skinner J, Hickson M. Dietary Magnesium May Be Protective for Aging of Bone and Skeletal Muscle in Middle and Younger Older Age Men and Women: Cross-Sectional Findings from the UK Biobank Cohort. *Nutrients.* 2017;9(11):1189. doi: 10.3390/nu9111189.
51. Orchard TS, Larson JC, Alghothani N, et al. Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;99(4):926-933. doi: 10.3945/ajcn.113.067488.
52. Farsinejad-Marj M, Saneei P, Esmailzadeh A. Dietary magnesium intake, bone mineral density and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 2016;27(4):1389-1399. doi: 10.1007/s00198-015-3400-y.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Нуруллина Гузель Михайловна**, ассистент [**Guzel M. Nurullina**, MD, assistant professor]; адрес: Россия, 426039, Удмуртская республика, Ижевск, улица Воткинское шоссе, д.57 [address: 57 Votkinskoe shosse street, 426039 Izhevsk, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4394-8446>; eLibrary SPIN: 5885-7116; e-mail: [dalllila@mail.ru](mailto:dalllila@mail.ru)

**Ахмадуллина Гузаль Илгисовна**, к.м.н., доцент [**Guzyal I. Akhmadullina**, MD, PhD, assistant professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1876-2516>; eLibrary SPIN: 4171-1245; e-mail: [guzal-work@mail.ru](mailto:guzal-work@mail.ru)

**Маслова Ирина Сергеевна**, к.м.н. [**Maslova I. Sergeevna**, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3977-5247>; eLibrary SPIN 9724-3131; e-mail: [irinams1810@yandex.ru](mailto:irinams1810@yandex.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.И., Маслова И.С. Функциональный гипопаратиреоз: причины, патогенез, клиническое значение в патологии костной ткани // Остеопороз и остеопатии. — 2018. — Т. 21. — №2. — С.30-35. doi: 10.14341/osteo9962

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Nurullina GM, Akhmadullina GI, Maslova IS. Functional hypoparathyroidism: causes, pathogenesis, clinical significance in bone tissue pathology. *Osteoporosis and bone diseases.* 2018;21(2):30-35. doi: 10.14341/osteo9962