

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ



© Е.Е. Бибик\*, Е.А. Добрева, А.Р. Айнетдинова, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

**Обоснование.** Основные компоненты минерального обмена способны влиять на неклассические органы-мишени в виде жировой ткани, поджелудочной железы, сосудистой стенки. «Метаболические» эффекты паратиреоидного гормона (ПТГ) и других участников фосфорно-кальциевого обмена в условиях гиперфункции околощитовидных желез остаются до конца не изученными. Исследование нарушений углеводного, жирового и других видов обмена при первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ) необходимо для разработки эффективных мер профилактики и лечения пациентов в целях повышения качества и продолжительности жизни населения.

**Цель.** Изучить основные параметры метаболизма у пациентов молодого возраста в активной стадии ПГПТ до проведения хирургического лечения.

**Материалы и методы.** Проведено одномоментное сравнительное исследование пациентов молодого возраста с ПГПТ и здоровых добровольцев, сопоставимых по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Участникам проведено комплексное биохимическое и гормональное обследование, гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест, оценен состав тела методом биоимпедансометрии.

**Результаты.** В исследование включен 21 пациент с ПГПТ и 18 здоровых добровольцев. У больных ПГПТ определяются более высокие значения триглицеридов сыворотки крови ( $p=0,003$ ) в отсутствие статистически значимых различий по основным параметрам углеводного и пуринового обмена при сравнении с группой контроля. У 42,9% пациентов выявлены признаки висцерального ожирения, в том числе при нормальном ИМТ. Инсулинорезистентность в группе ПГПТ отмечена в 52,4% случаев, при этом показатели М-индекса статистически значимо ниже таковых подгруппы контроля ( $p=0,008$ ), несмотря на сопоставимый состав тела участников. М-индекс продемонстрировал прямую связь с уровнем фосфора крови ( $p=0,010$ ) только в общей группе. Определяются статистически значимые положительные корреляции ПТГ, альбумин-скорректированного кальция и остеокальцина с уровнем триглицеридов, кальция — с гликемией натощак, а также ПТГ — с уровнем мочевины.

**Заключение.** ПГПТ характеризуется формированием у пациентов инсулинорезистентности — основного фактора риска развития серьезных нарушений углеводного и жирового обмена. Прямая связь концентраций ПТГ и кальция крови с уровнем триглицеридов, а также тенденция к гипертриглицеридемии относительно здорового контроля позволяют предполагать влияние заболевания на развитие дислипидемии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** первичный гиперпаратиреоз; паратгормон; кальций; инсулинорезистентность; сахарный диабет; дислипидемия; гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест.

## METABOLIC FEATURES OF YOUNG PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

© Ekaterina E. Bibik\*, Ekaterina A. Dobрева, Alina R. Ajnetdinova, Anna K. Eremkina, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** The main components of mineral metabolism can influence non-classical target organs such as adipose tissue, pancreas, vascular wall. The «metabolic» effects of parathyroid hormone (PTH) and other participants of phosphorus-calcium metabolism in the hyperfunction of parathyroid glands remain unclear. The study of disorders of carbohydrate, fat and other types of metabolism in primary hyperparathyroidism (PHPT) will help to develop effective measures for prophylaxis and treatment of the patients in order to improve the quality and life span of the population.

**AIM:** To study the main parameters of metabolism in young patients with an active stage of PHPT before surgical treatment.

**MATERIALS AND METHODS:** A one-stage comparative study of young patients with PHPT and healthy volunteers matched by sex, age and body mass index (BMI) was carried out. The participants underwent a comprehensive biochemical and hormonal examination, a hyperinsulinemic euglycemic clamp and a bioimpedance analysis of the body composition.

**RESULTS:** 21 patients with PHPT and 18 healthy volunteers were included in the study. Patients with PHPT have higher level of serum triglycerides ( $p=0.003$ ) without statistically differences of the main carbohydrate and purine parameters comparing with the control group. Visceral obesity were revealed in 42.9% of patients, including those with a normal BMI. Insulin resistance in the PHPT group was noted in 52.4% of cases, while the M-index was statistically lower than in the control subgroup ( $p=0.008$ ), despite of the comparable body composition of the participants. The M-index showed a positive correlation with blood phosphorus level ( $p=0.010$ ) only in the general group. Statistically positive correlations of PTH, albumin-corrected calcium and osteocalcin with triglyceride levels, calcium with fasting glycaemia, and PTH with uric acid levels were determined.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



**CONCLUSION:** PHPT is associated with insulin resistance in patients that is the main risk factor for the development of serious carbohydrate and fat disorders. The positive correlation of PTH and blood calcium levels with triglycerides, as well as the tendency to hypertriglyceridemia comparing with healthy volunteers, suggest the disease effect on the development of dyslipidemia.

**KEYWORDS:** primary hyperparathyroidism; parathyroid hormone; calcium; insulin resistance; diabetes mellitus; dyslipidemia; hyperinsulinemic euglycemic clamp.

## ОБОСНОВАНИЕ

В классическом понимании околощитовидные железы (ОЩЖ) выступают основным регулятором минерального обмена благодаря действию паратгормона (ПТГ) на кости и почки. В то же время результаты ряда эпидемиологических и экспериментальных исследований свидетельствуют о неклассических «точках приложения» для ПТГ и кальция, таких как жировая ткань, поджелудочная железа, сосудистая стенка, кардиомиоциты и другие, где они участвуют в регуляции энергетических процессов, артериального давления и обмена веществ. Среди населения в целом уровень ПТГ положительно ассоциируется с развитием метаболического синдрома и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, однако «метаболические» эффекты ПТГ и других компонентов минерального обмена в условиях патологии ОЩЖ изучены недостаточно. При первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ) достоверно чаще диагностируются сахарный диабет, ожирение, инсулинорезистентность (ИР), артериальная гипертензия и другие патологии [1]. По результатам наших более ранних работ анализ базовых показателей углеводного и жирового обмена выявил проатерогенные изменения липидного спектра крови при ПГПТ в виде статистически значимого повышения уровня ЛПНП, а также тенденцию к повышению постпрандиального уровня гликемии и инсулина среди пациентов с более тяжелой формой заболевания в соответствии с увеличением концентрации ПТГ в крови. Тем не менее опубликованные отечественные и зарубежные исследования содержат противоречивые результаты об обратимости обменных нарушений после паратиреоидэктомии, не позволяя разграничить роль гиперкальциемии и гиперпаратиреоза и охарактеризовать полноценную картину взаимосвязи метаболического синдрома и ПГПТ. Вероятно, это связано с разнородностью выборок по полу и возрасту, тяжести заболевания и др. Подробное изучение аспектов всех развивающихся при данной патологии нарушений является необходимым условием для разработки эффективных профилактических и терапевтических мер, направленных на повышение качества и продолжительности жизни населения. В связи с этим мы провели исследование с использованием современных точных методов диагностики, включая гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест, среди пациентов исключительно молодого возраста во избежание возрастных изменений метаболизма.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить основные параметры метаболизма у пациентов молодого возраста в активной стадии ПГПТ до проведения хирургического лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

*Время исследования.* Сентябрь 2018 г. — октябрь 2020 г.

### Исследуемые популяции

Изучались две популяции: пациенты с ПГПТ (1) и добровольцы группы контроля без патологии ОЩЖ (2).

#### Популяция 1.

*Критерии включения:* возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз ПГПТ.

*Критерии исключения:* возраст старше 45 лет; тяжелые хронические заболевания (цереброваскулярная болезнь, ишемическая болезнь сердца, сердечная, дыхательная или печеночная недостаточность); снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ по EPI) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; ожирение II–III степени; сахарный диабет 1 и 2 типов; гормонально-активные опухоли гипофиза, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, надпочечников; хирургические операции на поджелудочной железе в анамнезе; нарушение функции щитовидной железы (гипо-/гипертиреоз); нарушение менструального цикла (у женщин); прием препаратов, влияющих на минеральный обмен (препараты кальция, активных метаболитов витамина D, тиазидные диуретики, деносуидаб, бисфосфонаты), на момент включения в исследование; прием сахароснижающей терапии, аналогов соматостатина, агонистов дофаминовых рецепторов; психические заболевания; онкологические заболевания, в том числе в анамнезе; перенесенная острая респираторная инфекция или обострение хронического заболевания в течение последнего месяца; беременность; лактация.

#### Популяция 2.

*Критерии включения:* возраст старше 18 лет.

*Критерии исключения:* все критерии исключения для популяции 1, а также наличие любой патологии ОЩЖ.

### Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Выборка пациентов и группа контроля формировались произвольно согласно критериям включения и исключения.

### Дизайн исследования

Одномоментное одноцентровое интервенционное двухвыборочное сравнительное исследование.

### Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

У пациентов с ПГПТ и здоровых добровольцев исследованы основные биохимические и гормональные

показатели минерального, углеводного, жирового и пуринового обмена, проведен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), определена инсулинорезистентность (ИР) при помощи гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста, а также проведена оценка состава тела биоимпедансным методом.

### Методы

Постановка диагноза ПГПТ осуществлялась в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями 2020 г.

Наличие критериев исключения у участников исследования определялось на основании сбора подробного анамнеза жизни (перенесенные хирургические операции, заболевания, прием лекарственных препаратов), изучения результатов ранее проведенных обследований (анализы крови на инсулиноподобный фактор роста 1, тиротропный гормон, анализ суточной мочи на метанефрин, норметанефрин, анализ суточной мочи и вечерней слюны на кортизол при подозрении на наличие эндогенного гиперкортицизма, анализы крови на аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, общий билирубин, креатинин, глюкозу, электрокардиограмма, консультации терапевта и/или кардиолога), физического осмотра (измерение роста, массы тела, расчета индекса массы тела (ИМТ), оценка объективных признаков гиперкортицизма).

Биохимические показатели сыворотки крови (кальций общий (референсный интервал (РИ) 2,15–2,55 ммоль/л), альбумин (РИ 34–48 г/л для женщин, 35–50 г/л для мужчин), фосфор (РИ 0,74–1,52 ммоль/л), магний (РИ 0,7–1,05 ммоль/л), креатинин (РИ 50–98 мкмоль/л для женщин, 63–110 мкмоль/л для мужчин), глюкоза (РИ натощак 3,1–6,1 ммоль/л), общий холестерин (РИ 3,3–5,2 ммоль/л), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, РИ 1,1–3,0 ммоль/л), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП, РИ 1,15–2,6 ммоль/л для женщин, РИ 0,9–2,6 мкмоль/л для мужчин), триглицериды (РИ 0,1–1,7 ммоль/л), мочевая кислота (РИ 142–339 мкмоль/л для женщин, РИ 202–416 мкмоль/л для мужчин), щелочная фосфатаза (РИ 40–150 Ед/л) исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT с8000 (Abbott, США). Определение интактного ПТГ крови (РИ 15–65 пг/мл), С-пептида, иммунореактивного инсулина (ИРИ) и остеокальцина (РИ 15–46 нг/мл) проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия), 25(OH)D (РИ 30–100 нг/мл) — на анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия) методом иммуноферментного анализа. Гликированный гемоглобин (РИ 4–6%) определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США). Измерение оптической плотности проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer). Перерасчет концентрации кальция крови с поправкой на уровень альбумина проводился по формуле: альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л) + 0,02 \* (40 – измеренный уровень альбумина, г/л). СКФ определялась с учетом возраста и уровня креатинина сыворотки по формуле СКД-EPI 2009. ИМТ рассчитывался по формуле: ИМТ (кг/м<sup>2</sup>) = масса тела натощак (кг) / рост<sup>2</sup> (м<sup>2</sup>).

ПГТТ проводился по стандартному алгоритму с определением уровня глюкозы в сыворотке крови натощак

и через 120 мин после перорального приема 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенного в 250 мл воды.

Гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест выполнялся натощак согласно методике, описанной R. DeFronzo [2], и включал внутривенное введение человеческого генно-инженерного инсулина короткого действия с постоянной скоростью 1 мЕд/кг\*мин при помощи инфузионной системы (Perfusor compact, B. Braun, Германия) и раствора декстрозы 20% через волюметрический насос (Infusomat fm5; B. Braun, Германия). Целевые значения гликемии на протяжении клэмп-теста (5,3±0,3 ммоль/л) поддерживались посредством изменения скорости введения декстрозы под контролем концентрации глюкозы крови каждые 5–10 мин с использованием глюкометра OneTouch Verio Pro+ (LifeScan, Швейцария). ИР характеризуется показателем М-индекса, определяющего количество поглощаемой декстрозы на килограмм массы тела пациента в минуту (мг/кг\*мин) на фоне равновесного состояния. Степень тяжести ИР по данным М-индекса определялась согласно следующим значениям: ≤2 — тяжелая, 2–4 — средняя; 4–6 — легкая, >6 — отсутствие ИР [3].

Биоимпедансометрия для оценки состава тела осуществлялась с помощью анализатора InBody-770 (Inbody Co., LTD, Корея).

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 13.3 (TIBCO Software Inc., США). Описательная статистика переменных представлена медианами и первым и третьим квартилями в формате Me [Q1; Q3]. Сравнительный анализ показателей исследуемой группы и группы контроля проведен с помощью критерия Манна-Уитни или критерия Хи-квадрат (χ<sup>2</sup>), при необходимости применялась поправка Йейтса. Корреляционный анализ параметров проведен с помощью метода Спирмена. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### Этическая экспертиза

Проект научного исследования рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России от 25.07.2018 (протокол №14). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено обследование 21 пациента молодого возраста (соотношение мужчин и женщин 1:4, медиана возраста 36 лет [32; 40]) с установленным диагнозом ПГПТ и 18 добровольцев группы контроля, сопоставимых по полу, возрасту и ИМТ, без патологии ОЩЖ и углеводного обмена.

На момент включения в исследование длительность ПГПТ у пациентов (с момента появления первых симптомов заболевания или определения отклонений лабораторных показателей минерального обмена) составила 3 года [2; 4], min 6 мес, max 16 лет. При этом манифестная форма заболевания наблюдалась в 71,4% случаев (n=15): изолированный нефролитиаз

диагностирован в 52,4% случаев (n=11) при сохранной фильтрационной функции почек, смешанная форма заболевания с поражением почек и костной ткани в виде снижения минеральной плотности костей и/или предшествующих низкоэнергетических переломов костей — в 19% (n=4). Лабораторные показатели исследуемой группы пациентов и группы контроля представлены в табл. 1.

У 20 пациентов по результатам стандартных методов обследования не отмечалось отклонений показателей углеводного обмена, у 1 пациента по результатам ПГТТ выявлено нарушение толерантности к глюкозе. В 47,6% случаев ПГТТ (n=10) выявлена дислипидемия, а в 28,6% (n=6) — повышение уровня мочевины. Метаболические параметры исследуемой группы пациентов и группы контроля представлены в табл. 2.

Таблица 1. Основные показатели минерального обмена в обследуемых группах

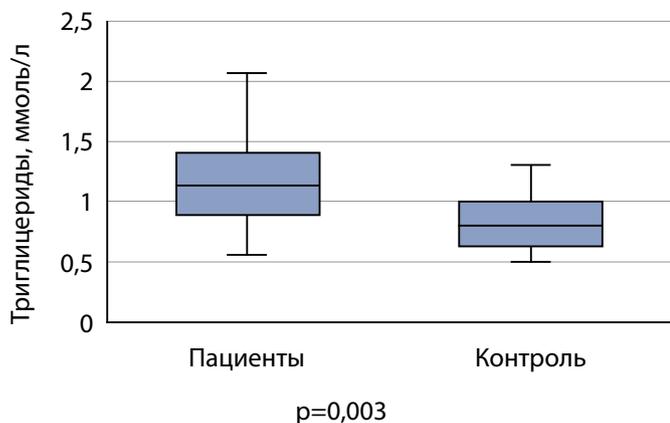
Показатель	Пациенты (n=21)	Контроль (n=18)	p, критерий Манна-Уитни
Возраст, лет	36 [32; 40]	29 [28; 38]	0,065
Пол	М — 4 (19%), Ж — 17 (81%)	М — 5 (28%), Ж — 13 (72%)	0,792*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,9 [21,9; 26,8]	23,5 [22,3; 25,6]	0,447
ПТГ, пг/мл	135,5 [106,1; 186,2]	38,3 [29,6; 43,5]	<0,001
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	2,71 [2,61; 2,91]	2,25 [2,19; 2,29]	<0,001
Фосфор, ммоль/л	0,76 [0,73; 0,83]	1,17 [1,10; 1,29]	<0,001
Щелочная фосфатаза, ммоль/л	74 [64; 85]	55 [46; 62]	<0,001
Остеокальцин, пг/мл	45,28 [41,00; 54,60]	19,25 [14,90; 22,10]	<0,001
25(ОН)D, нг/мл	19,4 [13,7; 21,8]	24,5 [19,5; 42,2]	0,020
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	103 [95; 111]	98 [92; 105]	0,291

Примечание. \* — критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Результаты представлены медианами и первым и третьим квартилями в формате Me [Q1; Q3], уровень статистической значимости p=0,05. Жирным выделены значения, достигшие статистической значимости.

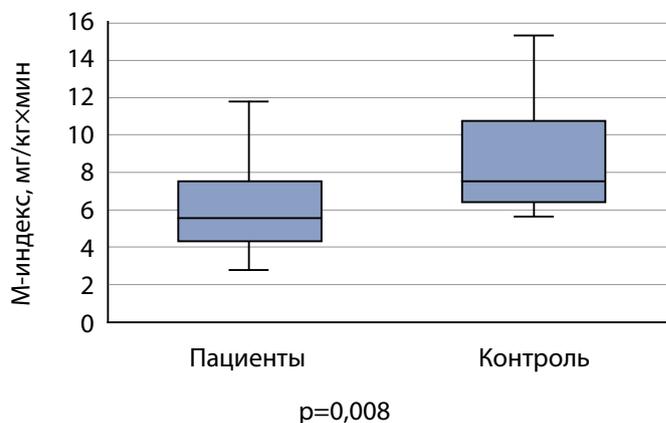
Таблица 2. Метаболические параметры в обследуемых группах

Показатель	Пациенты (n=21)	Контроль (n=18)	p, критерий Манна-Уитни
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,05 [4,77; 5,22]	4,70 [4,50; 5,06]	0,125
Глюкоза 120 мин, ммоль/л	5,51 [4,56; 6,48]	4,99 [4,40; 5,74]	0,464
Гликированный гемоглобин, %	5,3 [5,1; 5,5]	5,2 [5,1; 5,5]	0,866
Общий холестерин, ммоль/л	4,94 [4,38; 5,41]	5,20 [4,59; 5,49]	0,377
ЛПНП, ммоль/л	2,85 [2,53; 3,54]	3,40 [2,25; 3,63]	0,692
ЛПВП, ммоль/л	1,41 [1,17; 1,77]	1,58 [1,39; 1,81]	0,411
Триглицериды, ммоль/л	1,13 [0,90; 1,39]	0,80 [0,66; 1,00]	<b>0,003</b>
Мочевая кислота, ммоль/л	288,02 [246,39; 347,90]	248,10 [227,60; 271,02]	0,192
Показатель	Пациенты (n=21)	Контроль (n=14)	p, критерий Манна-Уитни
М-индекс, мг/кг*мин	5,48 [4,30; 7,43]	7,45 [6,45; 10,59]	<b>0,008</b>
Масса скелетной мускулатуры, кг	25,7 [23,1; 29,0]	24,9 [23,0; 34,7]	0,915
Общее содержание жировой ткани, %	31,0 [21,3; 35,0]	30,8 [24,8; 33,1]	0,603
Площадь висцеральной жировой ткани, см <sup>2</sup>	88,5 [58,0; 110,3]	85,8 [60,0; 102,8]	0,571

Примечание. Результаты представлены медианами и первым и третьим квартилями в формате Me [Q1; Q3], уровень статистической значимости p=0,05. Жирным выделены значения, достигшие статистической значимости.



**Рисунок 1.** Сравнение уровней триглицеридов сыворотки крови в обследованных группах.



**Рисунок 2.** Сравнение показателей М-индекса в обследованных группах.

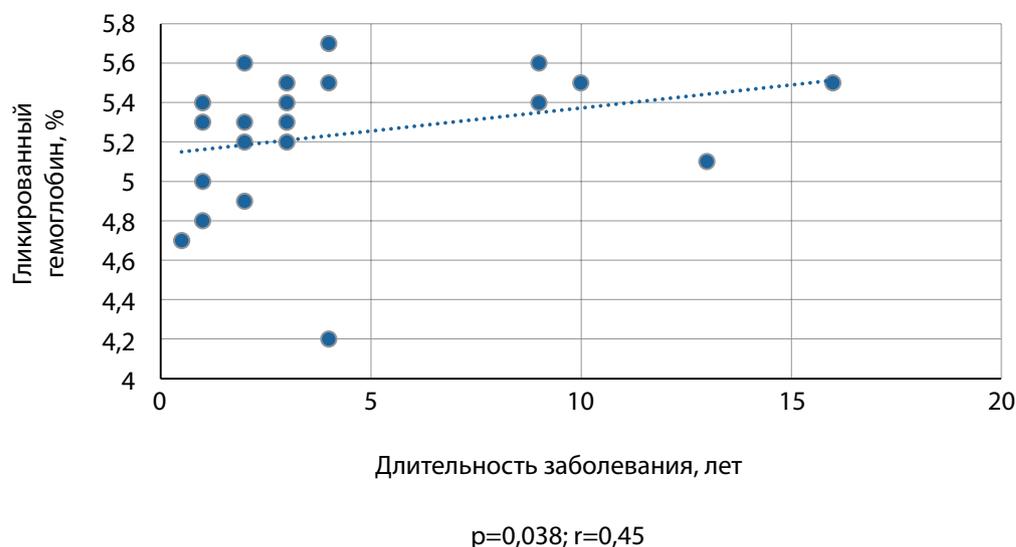
Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в соответствии с ИМТ 12 пациентов обладали нормальной массой тела, 8 — избыточной массой тела и 1 человек имел ожирение 1-й степени, при этом в 42,9% случаев ( $n=9$ ) выявлены признаки висцерального ожирения по данным импедансометрии (площадь висцеральной жировой ткани более 100 см<sup>2</sup>), в том числе при нормальном ИМТ. ИР по результатам клэмп-тестов диагностирована у 52,4% больных ПГПТ ( $n=11$ ), из них четверо продемонстрировали ИР средней степени тяжести, тяжелой ИР в обследуемых группах не наблюдалось. В подгруппе пациентов с ПГПТ и ИР висцеральное ожирение отмечено у 63,6% пациентов.

При сравнительном анализе у больных ПГПТ выявлены статистически значимо более высокие значения триглицеридов сыворотки крови (рис. 1) и более низкий уровень 25(ОН)D по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у пациентов отмечены более низкие показатели М-индекса относительно подгруппы здоровых добровольцев ( $n=14$ ), которым был проведен клэмп-тест (рис. 2). Значимых различий по содержанию общей и висцеральной жировой ткани, а также массе

скелетной мускулатуры между исследуемыми группами не обнаружено.

В группе пациентов с ПГПТ выявлена отрицательная корреляция альбумин-скорректированного кальция и уровня общего холестерина сыворотки ( $p=0,039$ ;  $r=-0,46$ ), а также 25(ОН)D и показателя М-индекса ( $p=0,032$ ;  $r=-0,47$ ). С увеличением длительности ПГПТ наблюдается тенденция к повышению уровня гликированного гемоглобина ( $p=0,038$ ;  $r=0,45$ ) (рис. 3). Гликемия после нагрузки в ходе ПГПТ имеет закономерную прямую связь с общим содержанием жировой ткани и площадью висцерального жира ( $p_1=0,033$ ;  $r_1=0,47$  и  $p_2=0,034$ ;  $r_2=0,46$  соответственно).

С целью уточнения возможных связей между показателями минерального обмена и метаболическими параметрами корреляционный анализ был проведен в общей группе участников исследования. В результате получено, что уровень альбумин-скорректированного кальция положительно коррелирует с уровнем триглицеридов ( $p<0,001$ ;  $r=0,55$ ) (рис. 4а), а также глюкозы натощак ( $p=0,046$ ;  $r=0,32$ ). Концентрации ПТГ и остеокальцина имеют прямые корреляции со значениями триглицеридов сыворотки ( $p_1=0,026$ ;  $r_1=0,38$



**Рисунок 3.** Взаимосвязь уровня гликированного гемоглобина и длительности первичного гиперпаратиреоза.

и  $p_2=0,004$ ;  $r_2=0,47$  соответственно) (рис. 4б) и мочевой кислоты ( $p_1=0,035$ ;  $r_1=0,37$  и  $p_2=0,042$ ;  $r_2=0,36$ ) и обратные — с показателями общего холестерина ( $p_1=0,016$ ;  $r_1=-0,41$  и  $p_2=0,041$ ;  $r_2=-0,35$ ). Концентрация фосфора, напротив, имеет обратную связь с уровнем триглицеридов ( $p=0,001$ ;  $r=-0,53$ ) и глюкозы натощак ( $p=0,014$ ;  $r=-0,41$ ), но положительно коррелирует со значением М-индекса ( $p=0,010$ ;  $r=0,45$ ) (рис. 5). Аналогично выяв-

ленным в группе пациентов отмечаются корреляции между постпрандиальной гликемией и содержанием общей и висцеральной жировой ткани ( $p_1<0,001$ ;  $r_1=0,52$  и  $p_2<0,001$ ;  $r_2=0,56$  соответственно). С увеличением числа участников наблюдается закономерная обратная связь М-индекса с содержанием жировой ткани в организме (с общей  $p_1=0,023$ ;  $r_1=-0,39$  и с висцеральной  $p_2=0,014$ ;  $r_2=-0,43$  соответственно).

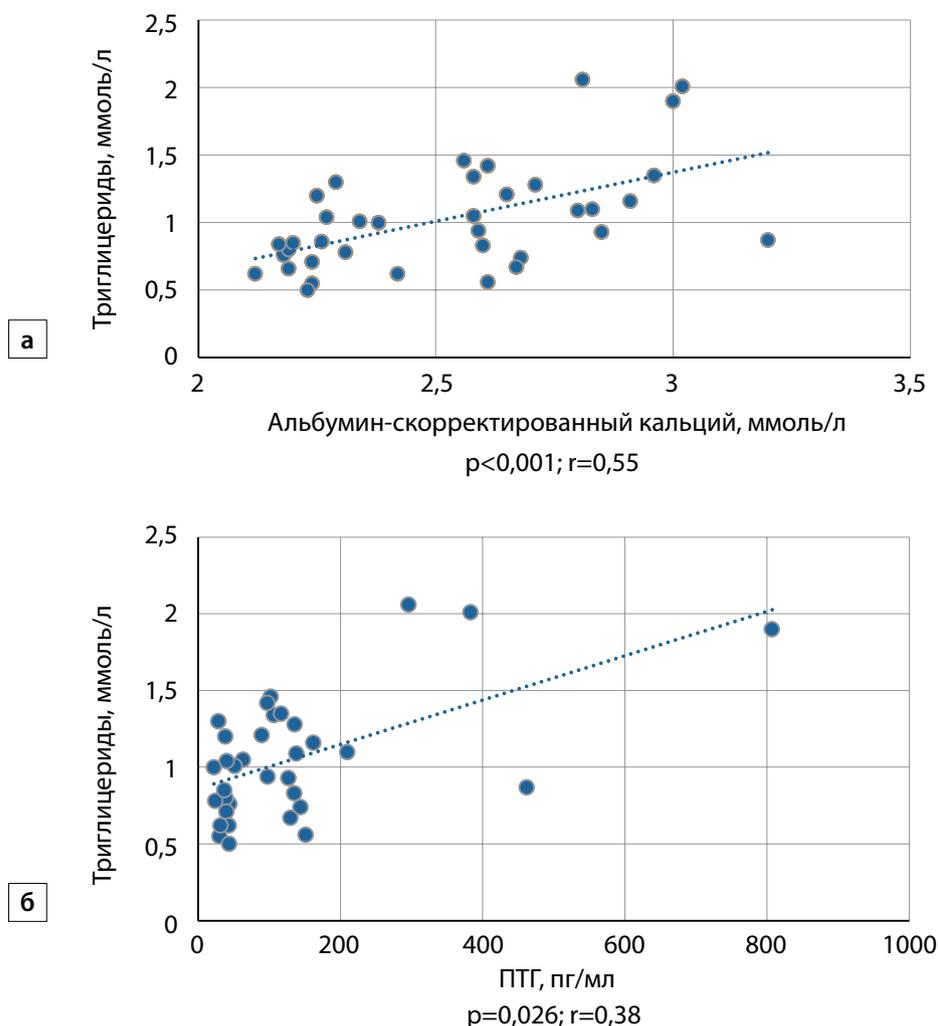


Рисунок 4. Взаимосвязи уровня триглицеридов сыворотки с показателями минерального обмена.

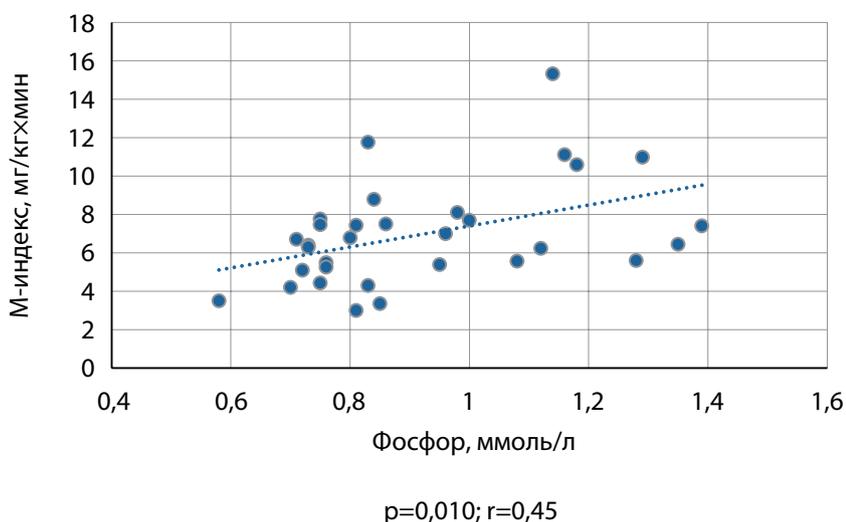


Рисунок 5. Взаимосвязь показателя М-индекса и уровня фосфора сыворотки.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью данного исследования, отличающей его от аналогичных зарубежных, является выделение группы больных ПГПТ молодого возраста, позволившее минимизировать влияние возраст-ассоциированных факторов риска метаболических расстройств. В то же время этот факт обуславливает ограниченный объем выборки, так как заболевание превалирует у лиц старше 50 лет. При выявлении ПГПТ у людей в возрасте до 40 лет исключался наследственный характер патологии, в первую очередь синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1), главными компонентами которого, помимо образований ОЩЖ, являются опухоли аденогипофиза и поджелудочной железы, реже — надпочечников и других органов [4]. Гормональная активность образований других локализаций способна влиять на состояние углеводного и жирового обмена, в связи с чем это было внесено в критерии исключения. У двух пациентов были выявлены гетерозиготные мутации *MEN1* неопределенного значения, однако другие компоненты МЭН-1 были исключены.

По данным зарубежных авторов, при ПГПТ различной степени тяжести частота развития дислипидемии выше, чем у лиц без патологии ОЩЖ [5]. В нашей работе показано статистически значимое различие между группами по уровню триглицеридов с тенденцией к его повышению у пациентов с ПГПТ. Положительная корреляция ПТГ и альбумин-скорректированного кальция с уровнем триглицеридов в общей группе соотносится с результатами ранее проведенного российского исследования [6] и, вероятно, отражает нарушение элиминации липидов на фоне хронического стойкого гиперпаратиреоза [7]. Противоречивые обратные взаимосвязи между показателями общего холестерина и альбумин-скорректированного кальция у пациентов с ПГПТ, общего холестерина и ПТГ в общей группе требуют уточнения.

При проведении стандартных лабораторных тестов лишь в 1 случае нами зафиксировано нарушение толерантности к глюкозе, при этом значимых различий с группой контроля по основным показателям углеводного обмена не отмечено. Тем не менее показана положительная корреляция глюкозы крови натощак с уровнем кальциемии в общей группе участников. В ранее проведенном исследовании лиц старшего возраста ( $n=109$ , средний возраст 56 лет) с манифестным течением ПГПТ мы наблюдали тенденцию к повышению постпрандиальной гликемии относительно группы с малосимптомной формой заболевания, а также статистически значимую положительную корреляцию постпрандиальной глюкозы с уровнем ПТГ [8]. Вероятнее всего, расхождения в результатах обусловлены несопоставимостью выборок по объему и возрасту пациентов.

Более 50% обследованных пациентов с ПГПТ продемонстрировали нарушение чувствительности тканей к инсулину. Одним из преимуществ данного исследования служит использование не суррогатных расчетных методов, а прямого — гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста, признанного золотым стандартом оценки ИР [8, 9]. Помимо этого, дополнительно

проанализирован состав тела участников, позволивший выявить признаки висцерального ожирения, являющегося фактором риска развития ИР и в последующем более тяжелых нарушений углеводного обмена. Это подтверждается описанными корреляциями параметров биоимпедансометрии, М-индекса и гликемии в ходе ПГТТ. Несмотря на отсутствие значимых различий по составу тела между пациентами и здоровыми добровольцами, при ПГПТ выявлено снижение чувствительности тканей к инсулину. По-видимому, это обусловлено изменениями концентрации в крови ключевых параметров минерального обмена, хотя взаимосвязь показателя М-индекса прослеживается в исследуемой группе пациентов лишь с уровнем 25(ОН)D, а в общей — с уровнем фосфора. Схожие результаты получили Наар М.В. et al., продемонстрировав у здоровых молодых лиц ( $n=881$ , возраст  $38\pm 1$  год) отрицательную корреляцию между уровнем фосфора и гликемией через 2 ч после нагрузки глюкозой и положительную — с показателем ИР на гиперинсулинемическом эугликемическом клэмп-тесте независимо от пола, возраста, процентного содержания жировой ткани [10]. В группе пожилых людей ( $n=961$ , средний возраст 70 лет) без патологии минерального и углеводного обмена Hagstrom E. et al., в свою очередь, выявили статистически значимую связь между увеличением уровня кальция крови и уменьшением чувствительности к инсулину, определенной в ходе клэмп-теста [11]. В противовес этому, у молодых людей с нормальным ИМТ с формированием метаболического синдрома ассоциировались более высокие показатели как кальция, так и фосфора крови [12].

При хронической гиперкальциемии формируется эндогенная ИР, ведущая к повышенной секреции инсулина, а гиперинсулинемия способствует уменьшению количества инсулиновых рецепторов, усугубляя ИР и замыкая порочный круг [13]. Возможно, кальций способен влиять на периферическую чувствительность к инсулину за счет изменения гормон-рецепторной комплементарности [14]. ИР может быть обусловлена и стойким гиперпаратиреозом. Так, у ПТГ выявлена способность к фосфорилированию инсулинового рецептора, что приводит к снижению чувствительности глюкозного транспортера на мембране клеток и подавляет поглощение глюкозы мышечной и жировой тканями [15, 16]. Роль гипофосфатемии в развитии метаболических отклонений при ПГПТ также стоит учитывать. В нашем исследовании концентрация фосфора крови отрицательно коррелировала с гликемией натощак и уровнем триглицеридов, но положительно — с индексом ИР. В организме фосфор участвует в синтезе аденозин-трифосфата и обмене энергии. Его недостаток может приводить к снижению инсулиновой секреции, чувствительности рецепторов к гормону, а также влиять на процессы гликолиза и глюконеогенеза, приводя к нарушению толерантности к глюкозе [10]. Нами выявлена прямая зависимость уровня гликированного гемоглобина от длительности течения ПГПТ, косвенно отражающая тенденцию к повышенному риску развития манифестных нарушений углеводного обмена при хроническом стойком гиперпаратиреозе и/или гиперкальциемии, гипофосфатемии.

Возможное участие остеокальцина в метаболизме углеводов и распределении жировой ткани было

показано в нескольких работах [17, 18]. По нашим результатам отмечена связь этого костного маркера лишь с показателем триглицеридов, статистически значимых корреляций с параметрами углеводного обмена не прослеживается. Mendonça M.L. et al. также при сравнении небольшой группы пациентов с ПГПТ в возрасте  $51,1 \pm 11,3$  года и здорового контроля описывают более высокий уровень остеокальцина и тенденцию к развитию ИР (на основе расчета индекса HOMA-IR) при патологии ОЩЖ, однако статистически значимых связей между перечисленными параметрами исследователи не обнаружили [19]. Напротив, в другом исследовании у больных ПГПТ среднего возраста ( $n=219$ ) остеокальцин отрицательно коррелировал с глюкозой натощак и положительно — с индексом HOMA2-S% [20].

Значимых изменений в пуриновом обмене у пациентов с ПГПТ в нашем исследовании не отмечено, хотя в общей группе обследованных наблюдается повышение уровня мочевой кислоты при увеличении концентрации ПТГ. Согласно результатам метаанализа, для пациентов с ПГПТ характерны более высокие показатели мочевой кислоты крови относительно здорового населения [22]. Изменения метаболизма пуринов могут объясняться снижением экскреции и усиленной реабсорбцией мочевой кислоты под влиянием ПТГ и повышенной концентрации кальция [23–25].

Таким образом, при ПГПТ проявляются сопутствующие метаболические нарушения, в первую очередь ИР, и это не зависит от возраста и состава тела. Гиперпаратиреоз и гиперкальциемия способствуют увеличению уровня триглицеридов крови, что повышает сердечно-сосудистые риски пациентов. Данная проблема требует дальнейшего изучения, в том числе с анализом динамических изменений метаболического профиля при достижении ремиссии заболевания.

#### Ограничения исследования

Основными ограничениями нашего исследования выступают малые объемы выборок пациентов и здорового контроля, что могло сыграть роль в отсутствии четких связей между главными показателями минерального и других видов обмена. Статистически значимое снижение чувствительности тканей к инсулину при ПГПТ не подтверждено ожидаемыми корреляциями паратормона или кальция крови с M-индексом и/или параметрами состава тела в группе пациентов.

Кроме того, корреляционный анализ параметров в общей группе обследованных, вероятно, в полной

мере не отражает взаимодействия, имеющие место при ПГПТ, когда физиологическая отрицательная обратная связь «кальций крови — паратормон» нарушена.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПГПТ характеризуется формированием у пациентов ИР — основного фактора риска развития серьезных нарушений углеводного и жирового обмена. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину при данной патологии ОЩЖ связано не только с избыточным содержанием висцеральной жировой ткани, но и, по-видимому, с изменениями в минеральном обмене. Прямая связь концентраций ПТГ и кальция крови с уровнем триглицеридов, а также тенденция к гипертриглицеридемии относительно здорового контроля позволяет предположить влияние заболевания на развитие дислипидемии. Вопросы патогенеза метаболических изменений при ПГПТ требуют проведения дальнейших крупных исследований.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование проведено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках выполнения государственного задания «Оптимизация Российского электронного реестра пациентов с первичным гиперпаратиреозом» № НИОКТР 121030100032-7.

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

**Участие авторов.** Бибик Е.Е. — разработка концепции исследования, проведение обследования участникам исследования, сбор материала, анализ данных, написание текста статьи; Добрева Е.А. — разработка концепции исследования, сбор материала и анализ данных, подготовка статьи к публикации; Айнетдинова А.Р. — обработка материала, статистический анализ данных; Еремкина А.К. — анализ данных и литературы, редактирование текста статьи; Мокрышева Н.Г. — разработка концепции исследования, анализ данных, редактирование текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

**Благодарности.** Авторы статьи выражают благодарность за помощь в проведении клэмп-тестов заведующему отделом прогнозирования и инноваций диабета, д.м.н. Майорову А.Ю., научным сотрудникам лаборатории клэмп-технологий, к.м.н. Складнику И.А. и Кокшаровой Е.О.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Corbetta S, Mantovani G, Spada A. Metabolic Syndrome in Parathyroid Diseases. *Front Horm Res.* 2018;49:67-84. doi: <https://doi.org/10.1159/000486003>
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237(3):E214-223. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214>
- Майоров А.Ю. Состояние инсулинорезистентности в эволюции сахарного диабета 2 типа: Дис. ... док. мед. наук. — Москва; 2009. [Mayorov A.Y. Sostojanie insulinorezistentnosti v evolucii saharnogo diabeta 2 tipa. [dissertation]. Moscow; 2009. (In Russ.).] Доступно по: <https://dlib.rsl.ru/01004301554>. Ссылка активна на 27.06.2021.
- Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Первичный гиперпаратиреоз» от 2020 г. [Klinicheskie rekomendacii Ministerstva zdorooxranenija Rossijskoj Federacii "Pervichnyj giperparatireoz" of 2020. (In Russ.)]. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/88\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/88_4). Ссылка активна на 27.06.2021.
- Procopio M, Barale M, Bertaina S, et al. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms. *Endocrine.* 2014;47(2):581-589. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0091-z>

6. Мокрышева Н.Г. *Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения*: Дис. ... док. мед. наук. — Москва; 2011. [Mokrysheva NG. *Pervichnyj giperparatireoz. J Epidemiologija, klinika, sovremennye principy diagnostiki i lechenija*. [dissertation] Moscow; 2011. (In Russ.)]. Доступно по: <https://dlib.rsl.ru/01005084680>. Ссылка активна на 27.06.2021.
7. Wannamethee SG, Welsh P, Papacosta O, et al. Elevated parathyroid hormone, but not vitamin D deficiency, is associated with increased risk of heart failure in older men with and without cardiovascular disease. *Circ Heart Fail*. 2014;7(5):732-739. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001272>
8. Мокрышева Н.Г., Добрева Е.А., 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. [Mokrysheva NG, Dobreva EA, 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. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9450>
9. 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>
10. 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>
11. Hagstrom E, Hellman P, Lundgren E, et al. Serum calcium is independently associated with insulin sensitivity measured with euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp in a community-based cohort. *Diabetologia*. 2007;50(2):317-324. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0532-9>
12. Osadnik K, Osadnik T, Delijewski M, et al. Calcium and Phosphate Levels are Among Other Factors Associated with Metabolic Syndrome in Patients with Normal Weight. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1281-1288. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S232497>
13. Kim H, Kalkhoff RK, Costrini NV, et al. Plasma insulin disturbances in primary hyperparathyroidism. *J Clin Invest*. 1971;50(12):2596-2605. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI106760>
14. Sun G, Vasdev S, Martin GR, et al. Altered calcium homeostasis is correlated with abnormalities of fasting serum glucose, insulin resistance, and beta-cell function in the Newfoundland population. *Diabetes*. 2005;54(11):3336-3339. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.11.3336>
15. Chang E, Donkin SS, Teegarden D. Parathyroid hormone suppresses insulin signaling in adipocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;307(1-2):77-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.03.024>
16. Reusch JE, Begum N, Sussman KE, Draznin B. Regulation of GLUT-4 phosphorylation by intracellular calcium in adipocytes. *Endocrinology*. 1991;129(6):3269-3273. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-129-6-3269>
17. Kanazawa I. Interaction between bone and glucose metabolism [Review]. *Endocr J*. 2017;64(11):1043-1053. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0323>
18. Bao Y, Ma X, Yang R, et al. Inverse relationship between serum osteocalcin levels and visceral fat area in Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):345-351. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2906>
19. Mendonca ML, Batista SL, Nogueira-Barbosa MH, et al. Primary Hyperparathyroidism: The Influence of Bone Marrow Adipose Tissue on Bone Loss and of Osteocalcin on Insulin Resistance. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(8):464-469. doi: [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(08\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(08)09)
20. Gianotti L, Piovesan A, Croce CG, et al. Interplay between serum osteocalcin and insulin sensitivity in primary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int*. 2011;88(3):231-237. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-010-9453-1>
21. Paik JM, Farwell WR, Taylor EN. Demographic, dietary, and serum factors and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int*. 2012;23(6):1727-1736. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1776-x>
22. Ponvilawan B, Charoengam N, Ungprasert P. Primary hyperparathyroidism is associated with a higher level of serum uric acid: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(2):174-180. doi: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13740>
23. Sugimoto R, Watanabe H, Ikegami K, et al. Down-regulation of ABCG2, a urate exporter, by parathyroid hormone enhances urate accumulation in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2017;91(3):658-670. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.041>
24. Girardi AC, Titan SM, Malnic G, Reboucas NA. Chronic effect of parathyroid hormone on NHE3 expression in rat renal proximal tubules. *Kidney Int*. 2000;58(4):1623-1631. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00323.x>
25. Carroll R, Matfin G. Endocrine and metabolic emergencies: hypercalcaemia. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2010;1(5):225-234. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018810390260>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

\***Бибик Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Bibik, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/000-0001-5952-5846>; eLibrary SPIN: 8522-9466; e-mail: [bibikaterina@mail.ru](mailto:bibikaterina@mail.ru)

**Добрева Екатерина Александровна**, к.м.н. [Ekaterina A. Dobreva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8916-7346>; eLibrary SPIN: 3405-2467; e-mail: [dobrevae@mail.ru](mailto:dobrevae@mail.ru)

**Айнетдинова Алина Ринатовна** [Alina R. Ajnetdinova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; eLibrary SPIN: 9617-7460; e-mail: [9803005@mail.ru](mailto:9803005@mail.ru)

**Еремкина Анна Константиновна**, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: [a.lipatenkova@gmail.com](mailto:a.lipatenkova@gmail.com)

**Мокрышева Наталья Георгиевна**, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: [parathyroid.enc@gmail.com](mailto:parathyroid.enc@gmail.com)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Бибик Е.Е., Добрева Е.А., Айнетдинова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Метаболический профиль пациентов молодого возраста с первичным гиперпаратиреозом // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 236-244. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12771>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Bibik EE, Dobreva EA, Ajnetdinova AR, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Metabolic features of young patients with primary hyperparathyroidism. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):236-244. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12771>