

## ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП



© Е.Е. Бибик\*, А.М. Горбачева, Е.А. Добрева, А.Р. Елфимова, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

**Обоснование.** По данным исследований, у пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) отмечается повышенная частота развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. ПГПТ, как правило, диагностируется у лиц старше 50 лет, в связи с чем нельзя исключить возраст-ассоциированный характер изменений. Поиск и изучение предикторов развития сердечно-сосудистой патологии способствуют определению оптимальных подходов к персонализированному ведению пациентов.

**Цель.** Определить особенности метаболических нарушений у пациентов различных возрастных групп с подтвержденным ПГПТ в активной стадии заболевания.

**Материалы и методы.** Проведено одноцентровое обсервационное ретроспективное сравнительное исследование пациентов с активной стадией ПГПТ в возрасте 18–49 лет (Группа 1) и старше 50 лет (Группа 2). Критериями исключения для обеих групп являлись: персистирующее течение ПГПТ или рецидив после хирургического лечения заболевания в анамнезе; клинический/генетически подтвержденный синдром множественных эндокринных неоплазий; беременность. Проведена оценка лабораторных параметров минерального, углеводного, жирового и пуринового видов обмена, полученных во время стационарного обследования, определены частоты различных метаболических нарушений с последующим сравнением между возрастными группами.

**Результаты.** В Группу 1 включены 66, в Группу 2 — 290 пациентов. Между возрастными группами не выявлено значимых различий в показателях паратгормона и кальция крови, однако в Группе 1 наблюдались более выраженная гиперкальциурия, тенденция к активному костному обмену и более низким значениям витамина D. Пациенты Группы 2 имели статистически значимо более низкие значения скорости клубочковой фильтрации и большую частоту костных осложнений. В этой же группе выявлены более высокие показатели гликемии и триглицеридов (последние различия на уровне статистической тенденции). У них также отмечено большее значение индекса массы тела и, как следствие, более высокая частота ожирения (37% vs 20%;  $p=0,006$ ) и сахарного диабета 2 типа (12,5% vs 3%;  $p=0,013$ ). При этом пациенты значимо не различались по частотам гиперхолестеринемии (62% в Группе 1 vs 70% в Группе 2;  $p=0,228$ ), гипертриглицеридемии (27% vs 32%;  $p=0,433$ ) и гиперурикемии (42% vs 50%;  $p=0,302$ ), значимо превышающим аналогичные показатели в общероссийской популяции.

**Заключение.** Нарушения углеводного обмена чаще наблюдаются у пациентов старше 50 лет, обеспечивая повышенную распространенность сахарного диабета 2 типа среди больных ПГПТ по сравнению с общей популяцией. Высокая частота различных видов дислипидемии и гиперурикемии при первичной патологии околощитовидных желез не имеет возрастных особенностей. Таким образом, данные нарушения являются значимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний даже у молодых лиц с ПГПТ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** первичный гиперпаратиреоз; ожирение; сахарный диабет; дислипидемия; гипертриглицеридемия; гиперурикемия.

## CHANGES OF METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM OF DIFFERENT AGE GROUPS

© Ekaterina E. Bibik\*, Anna M. Gorbacheva, Ekaterina A. Dobrev, Alina R. Elfimova, Anna K. Eremkina, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Studies have shown a high incidence of metabolic disorders and cardiovascular diseases in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). PHPT is usually diagnosed in people of age over 50 years and therefore age-associated changes of metabolism should be excluded. Researching predictors of cardiovascular pathology contributes to choosing optimal approaches to personalized patient management.

**AIM:** To determine the features of metabolic disorders in patients of various age groups with confirmed active stage of PHPT.

**MATERIALS AND METHODS:** A single-center observational retrospective comparative study of patients with active PHPT at the age of 18–49 years (Group 1,  $n=66$ ) and over 50 years (Group 2,  $n=290$ ) was carried out. The exclusion criteria for both groups were: persistent PHPT or recurrence after surgical treatment of the disease in history; clinical/genetically confirmed multiple endocrine neoplasia syndrome; for Group 1 — pregnancy, lactation. The assessment of laboratory parameters of mineral, carbohydrate, fat and purine metabolism obtained during a hospital examination was carried out, the frequencies of various metabolic disorders were determined and compared between age groups.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



**RESULTS:** There were no significant differences in parathyroid hormone and serum calcium levels between age groups, however, there were more severe hypercalciuria, a tendency to active bone metabolism and lower vitamin D level in Group 1. Patients of Group 2 had statistically significantly lower glomerular filtration rate and a higher frequency of bone complications. In the same group glycaemia and triglycerides levels were higher (the latter difference has the level of a statistical tendency). These patients also had a higher body mass index and, as a result, a higher incidence of obesity (37% vs 20%,  $p=0.006$ ) and diabetes mellitus type 2 (12.5% vs 3%,  $p=0.013$ ). At the same time, patients did not significantly differ in the rates of hypercholesterolemia (62% in Group 1 vs 70% in Group 2,  $p=0.228$ ), hypertriglyceridemia (27% vs 32%,  $p=0.433$ ) and hyperuricemia (42% vs 50%,  $p=0.302$ ), significantly exceeding similar indicators in the general Russian population.

**CONCLUSION:** Carbohydrate disorders are more often observed in patients older than 50 years, providing an increased prevalence of diabetes mellitus type 2 among patients with PHPT compared with the general population. The high incidence of various types of dyslipidemia and hyperuricemia in the primary parathyroid pathology has no age specific features. Thereby these disorders are significant risk factors of cardiovascular diseases, even in young people with PHPT.

**KEYWORDS:** primary hyperparathyroidism; obesity; diabetes mellitus; dyslipidemia; hypertriglyceridemia; hyperuricemia.

## ОБОСНОВАНИЕ

За последнее время накоплено немало данных о связи первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) с различными метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями [1–3]. Помимо тяжелых костных осложнений, структурной и функциональной патологии почек и эрозивно-язвенного поражения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта, у пациентов выявляются сопутствующие дислипидемия, гиперурикемия, нарушения углеводного обмена, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и другие заболевания, значимо влияющие на качество и продолжительность жизни [4]. Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют предположить «неклассические» эффекты паратгормона (ПТГ), маркеров метаболизма костной ткани, а также изменений концентраций кальция и фосфора крови на функции печени, жировой ткани, поджелудочной железы, миокард [5–7]. ПГПТ чаще диагностируется у лиц старше 50 лет, поэтому в большинстве научных работ по данной проблеме включались пациенты пожилого возраста, что не позволяет исключить возраст-ассоциированный характер изменений обмена. Подробное изучение структуры и причин развития метаболических нарушений при ПГПТ в разных возрастных группах позволит определить оптимальные подходы к персонализированному ведению пациентов с данным эндокринным заболеванием.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить особенности метаболических нарушений у пациентов различных возрастных групп с подтвержденным ПГПТ в активной стадии заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

**Место проведения.** Исследование проведено на базе отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

**Время исследования.** В работе использовались медицинские данные больных ПГПТ, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с января 2017 г. по декабрь 2021 г.

## Исследуемые популяции

Изучались 2 группы пациентов с ПГПТ в активной стадии заболевания.

### Группа 1

**Критерии включения:** возраст 18–49 лет, верифицированный диагноз ПГПТ.

**Критерии исключения:** персистирующее течение ПГПТ или рецидив после хирургического лечения заболевания в анамнезе; клинический/генетически подтвержденный синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН); беременность, лактация.

### Группа 2

**Критерии включения:** возраст 50 лет и старше, верифицированный диагноз ПГПТ.

**Критерии исключения:** персистирующее течение ПГПТ или рецидив после хирургического лечения заболевания в анамнезе; клинический/генетически подтвержденный МЭН-синдром.

## Способ формирования выборки

Способ формирования выборок пациентов обеих групп — сплошной.

## Дизайн исследования

Проведено наблюдательное поперечное ретроспективное двухвыборочное сравнительное исследование пациентов с активной стадией ПГПТ различных возрастных групп.

## Методы

Диагноз ПГПТ, в том числе наследственные формы в рамках МЭН-синдромов, устанавливался согласно действующим Российским клиническим рекомендациям 2020 г. [8].

Наличие критериев исключения у участников исследования определялось на основании сбора подробного анамнеза (перенесенные хирургические операции, заболевания, беременности и роды), изучения результатов ранее проведенных медицинских обследований (биохимические и гормональные анализы крови).

Анализируемыми показателями являлись возраст, пол, известная длительность ПГПТ, индекс массы тела (ИМТ), лабораторные параметры (ПТГ, альбумин-скорректированный кальций, фосфор, креатинин, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), остеокальцин (ОК), С-концевой телопептид коллагена 1 типа (СТх), кальций

суточной мочи, глюкоза крови натощак, глюкоза крови через 120 мин после нагрузки 82,5 г моногидрата глюкозы, гликированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ ), общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), мочевиная кислота). Определены частоты классических костных и висцеральных осложнений ПГПТ, основных нарушений углеводного обмена (предиабет (нарушение гликемии натощак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), сахарный диабет (СД)), жирового обмена (избыточный вес, ожирение, гиперхолестеринемия (по значению ЛПНП), гипертриглицеридемия), пуринового обмена (гиперурикемия), а также частота приема основных препаратов для лечения СД, дислипидемии и гиперурикемии.

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), ОХ (РИ 3,3–5,2 ммоль/л), холестерин ЛПНП (РИ 1,1–3,0 ммоль/л), холестерин ЛПВП (РИ 1,15–2,6 ммоль/л для женщин, РИ 0,9–2,6 мкмоль/л для мужчин), ТГ (РИ 0,1–1,7 ммоль/л), мочевиная кислота (РИ 142–339 мкмоль/л для женщин, РИ 202–416 мкмоль/л для мужчин), щелочная фосфатаза (РИ 40–150 Ед/л), кальций суточной мочи (РИ 2,5–8,0 ммоль/сут) исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT с8000 (Abbott, США). Определение интактного ПТТ крови (РИ 15–65 пг/мл), ОК (РИ 15–46 нг/мл) и СТх (РИ 0,3–1,1 нг/мл для женщин, 0,1–0,85 нг/мл для мужчин) проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия). Измерение оптической плотности проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer).  $HbA_{1c}$  (РИ 4–6%) определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США).

Перерасчет концентрации кальция крови с поправкой на уровень альбумина проводился по формуле:

$$\text{альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л)} = \text{измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л)} + 0,02 \times (40 - \text{измеренный уровень альбумина, г/л}).$$

рСКФ определялась с учетом возраста и уровня креатинина сыворотки по формуле СКД-EPI 2009.

Пероральный глюкозотолерантный тест (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.

Масса тела измерялась при помощи электронных напольных медицинских весов (ВЭМ-150, Масса-К, Россия), рост — с помощью медицинского ростомера (Р-Сс-МСК МСК-233, ООО «Медстальконструкция», Россия). ИМТ рассчитывался по формуле:  $\text{ИМТ (кг/м}^2) = \text{масса тела натощак (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$ . Оценка массы тела пациентов проводилась согласно классификации Всемирной организации здравоохранения.

Рентгеновская денситометрия проводилась на денситометре Lunar iDXA (GE Healthcare, США). УЗИ почек проводилось на аппаратах Voluson E8 датчиками RAB 6-D, C1-5 (GE Healthcare, США) или Aplio 500 датчиком 6С1 (Toshiba, Япония).

### Статистический анализ

Расчет размера выборки не требовался.

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 13.3 (TIBCO Software Inc., США).

Описательная статистика количественных переменных представлена медианами и первым и третьим квартилями в формате Me [Q1; Q3]. Качественные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот.

Доверительные интервалы (ДИ) для частот рассчитывались методом Клоппера–Пирсона.

Сравнительный анализ показателей двух исследуемых групп проведен с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест) или критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ), при необходимости применялась поправка Йейтса. Корреляционный анализ параметров проведен с помощью метода Спирмена.

Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для коррекции проблемы множественных сравнений применялась поправка Бенджамини–Хохберга, после чего значения p в диапазоне между рассчитанным  $p_{0 \max}$  и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

### Этическая экспертиза

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на проведение лабораторных и инструментальных исследований в рамках госпитализации, а также на анонимное использование (в том числе опубликование) результатов обследования в научных и учебных целях. Протокол исследования рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России от 31.01.2018 (протокол №1).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование проведено на основании данных историй болезни 366 пациентов с ПГПТ. У 10 пациентов диагностирован МЭН-1 синдром. Среди них СД 2 типа ранее был установлен у 1 человека, который получал терапию линаглиптином ( $HbA_{1c} = 6,1\%$ ). Также зафиксировано 2 случая (НГН/НТГ) впервые выявленных начальных нарушений углеводного обмена:  $HbA_{1c} = 5,7\%$  и  $HbA_{1c} = 5,0\%$ . Пациенты с клиническим и генетически подтвержденным МЭН-1 синдромом были исключены из дальнейшего анализа, оставшиеся 356 человек разделены на 2 возрастные группы: Группа 1 — пациенты в возрасте 18–49 лет (n=66); Группа 2 — пациенты в возрасте 50 лет и старше (n=290).

В общей выборке пациентов (n=356, возраст 59 [52; 66] лет) частота начальных нарушений углеводного обмена составила 1,7% (95% ДИ 0,6–3,6%) для НГН и 2,8% (95% ДИ 1,4–5,1%) для НТГ, СД 2 типа — 12,4% (95% ДИ 9,1–16,2%). Ожирение выявлено у 34% больных ПГПТ (95% ДИ 29–39%), гиперхолестеринемия — у 68,3% (95% ДИ 63,1–73,2%), гипертриглицеридемия у 31,1% (95% ДИ 26,3–36,3%) без учета принимаемой гиполлипидемической терапии. Повышение уровня мочевиной кислоты отмечено в 48,8% случаев (95% ДИ 42,9–54,7%).

Таблица 1. Сравнительный анализ пациентов обеих возрастных групп по показателям минерального обмена

Table 1. The laboratory parameters of mineral metabolism of both age groups

Показатель	Группа 1		Группа 2		p, U-тест
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Кальций альбумин-скорректированный, ммоль/л	65	2,73 [2,57; 2,94]	288	2,67 [2,56; 2,85]	0,105
Фосфор, ммоль/л	64	0,82 [0,74; 0,93]	287	0,88 [0,77; 0,98]	<b>0,030</b>
Паратгормон, пг/мл	66	156 [119; 373]	290	142,7 [105,4; 230,8]	0,218
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	66	101 [86; 108]	290	82,5 [72; 92]	<b>&lt;0,001*</b>
Кальций суточной мочи, ммоль/л	64	9,2 [7,3; 12,1]	277	7,7 [5,5; 10,5]	<b>0,004*</b>
25(OH)D, нг/мл	48	17,5 [10,6; 29]	190	23,0 [16; 31,5]	<b>0,036</b>
Щелочная фосфатаза, Ед/л	59	85 [65; 111]	257	91 [71; 118]	0,469
Остеокальцин, нг/мл	47	54,5 [37,2; 110,9]	235	44,5 [28; 70,5]	<b>0,024</b>
СТх, нг/мл	47	1,04 [0,61; 1,59]	236	0,85 [0,5; 1,27]	<b>0,027</b>

**Примечание.** Данные представлены медианами и первым и третьим квартилями: Me [Q1; Q3]. При сравнении групп использовался критерий Манна–Уитни (U-тест). При поправке Бенджамини–Хохберга  $p_{0,max}=0,017$ . **Жирным шрифтом** выделены тенденции к статистически значимым различиям. \***Жирным шрифтом** обозначены статистически значимые различия. рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; 25(OH)D — 25-гидроксивитамин D; СТх — С-концевой телопептид коллагена 1 типа.

Data are presented by medians and interquartile ranges (Median, IQR [25;75]%).  $p_{0,max}=0,017$  (Benjamini-Hochberg correction). **Bold type** indicates tendency to statistically significant differences. \***Bold type** indicates statistically significant differences. eGFR — estimated glomerular filtration rate; 25(OH)D — 25 hydroxyvitamin D. CTx —  $\beta$ -crossLaps.

#### Характеристика пациентов в возрасте до 50 лет

Медиана возраста в Группе 1 составила 40 [34; 46] лет, соотношение мужчин и женщин — 1:4,5, медиана продолжительности ПГПТ — 1 [1; 3] год. Среди пациентов данной группы костные осложнения наблюдались у 42%, поражение почек в виде нефролитиаза/нефрокальциноза — в 64% случаев, снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выявлено у 4 пациентов (6%). При этом частота бессимптомной формы ПГПТ в данной группе составила 12%. Основные показатели минерального обмена представлены в таблице 1.

Избыточная масса тела и ожирение различной степени выраженности отмечались в 29 и 20% случаев соответственно, при этом у одного пациента зафиксировано морбидное ожирение (рис. 1). СД 2 типа ранее был диагностирован у 2 пациентов (3%, 95% ДИ 0,4–10,5%), начальных нарушений углеводного обмена (НГН/НТГ) у лиц с ПГПТ в возрасте до 50 лет не зафиксировано. Гиперхолестеринемия (по уровню ЛПНП) наблюдалась в более чем половине случаев (62%, 95% ДИ 49–74%), гипертриглицеридемия — в 27%, 95% ДИ 17–40%, при этом 4 пациента получали гиполипидемическую терапию



Рисунок 1. Частота различных изменений массы тела пациентов с первичным гиперпаратиреозом обеих возрастных групп.

Figure 1. Ratio of patients with PHPT of both age groups in accordance with BMI.

статинами (6%). Повышение уровня мочевой кислоты по данным обследования отмечено у 42% больных (95% ДИ 29–57%), и лишь 1 пациент получал терапию аллопуринолом. Основные метаболические параметры пациентов представлены в таблице 2.

#### Характеристика пациентов в возрасте 50 лет и старше

Возраст пациентов Группы 2 составил 62 [56; 69] года, соотношение по полу (мужчины : женщины) — 1:17. Медиана продолжительности ПГПТ составила 2 [1; 3] года. Классические осложнения ПГПТ в данной группе наблюдались достаточно часто: у 71% больных выявлены костные осложнения, у 54% — конкременты почек. Доля пациентов со снижением фильтрационной функции почек (рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) составила 14%. Бессимптомная форма ПГПТ отмечена лишь у 6 пациентов (2%). Показатели минерального обмена представлены в таблице 1.

Обращает на себя внимание, что более трети пациентов (37%, 95% ДИ 32–43%) страдали ожирением (n=108), из которых 19% — ожирением 3-й степени, или морбидным, с ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup> (рис. 1). Различные виды нарушения углеводного обмена наблюдались почти у 1/5 Группы 2: НГН — в 2% случаев (95% ДИ 0,8–4,5%); НТГ — в 3% (95% ДИ 2–6%), а СД 2 типа — в 14,5% (95% ДИ 11–19%) до выявления патологии околотитовидных желез. При начальных нарушениях обмена глюкозы в организме 4 человека (25%) получали лечение метформином. Спектр получаемой сахароснижающей терапии пациентами с ПГПТ и СД 2 типа представлен на рисунке 2.

Гиперхолестеринемия имела место у 70% (95% ДИ 64–75%), в сочетании с повышением ТР — у 27%, 76/284, а изолированная гипертриглицеридемия наблюдалась у 5% (без учета гиполипидемической терапии). Статины

получали 25% человек (в том числе 2 человека в комбинации с эзетимибом) и 1 человек принимал монотерапию эзетимибом.

Гиперурикемия в Группе 2 выявлена в 50% случаев (95% ДИ 44–57%). При этом 7 человек получали лечение аллопуринолом. Метаболические параметры обследованной группы представлены в таблице 2.

#### Сравнительный анализ групп

Между группами не выявлено значимых различий в показателях ПТГ и кальция крови, однако у пациентов в возрасте до 50 лет наблюдается более выраженная гиперкальциурия, тенденция к более активному костному обмену и более низким уровням фосфора и витамина D. Пациенты старшей возрастной группы имеют статистически значимо более низкие значения рСКФ, несмотря на сопоставимую частоту нефролитиаза/нефрокальциноза (p=0,207;  $\chi^2$ -тест). У них также чаще отмечаются костные осложнения (p<0,001;  $\chi^2$ -тест), что, вероятно, связано с влиянием дополнительных факторов риска остеопороза (менопауза у женщин, снижение уровня тестостерона у мужчин, прием лекарственных препаратов, негативно влияющих на костную ткань и т.д.).

В Группе 2 выявлены более высокие показатели углеводного обмена и тенденция к более высокой концентрации ТГ крови. В этой же подгруппе больше значение ИМТ, и, как следствие, более высокая частота ожирения (p=0,006;  $\chi^2$ -тест) и СД 2 типа (p=0,013;  $\chi^2$ -тест). При этом, без учета принимаемой терапии группы значимо не различались по частоте гиперхолестеринемии (p=0,228;  $\chi^2$ -тест), гипертриглицеридемии (p=0,433;  $\chi^2$ -тест) и гиперурикемии (p=0,302;  $\chi^2$ -тест). Лечение статинами ожидаемо чаще проводилось в более старшей возрастной группе (p<0,001;  $\chi^2$ -тест).

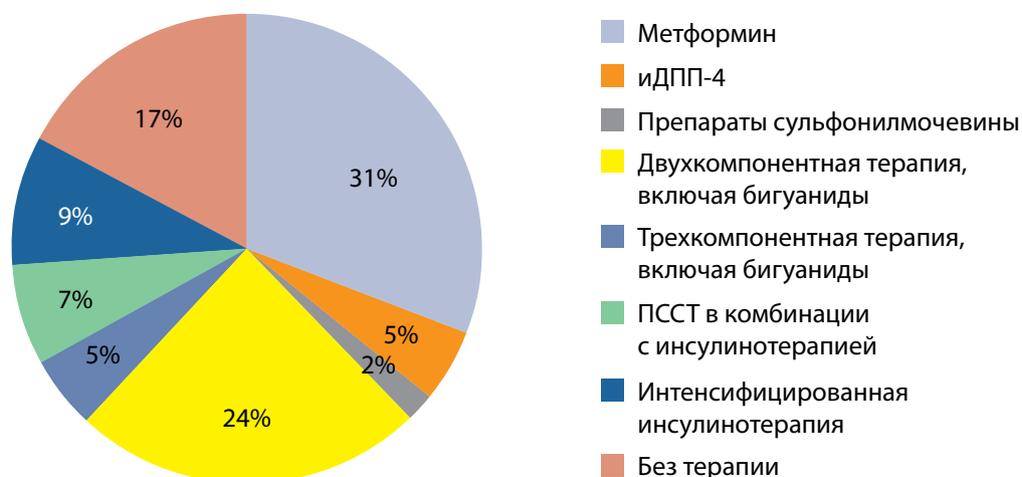
Таблица 2. Сравнительный анализ пациентов обеих возрастных групп по метаболическим параметрам

Таблица 2. The metabolic parameters of both age groups

Показатель	Группа 1		Группа 2		p, U-тест
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	66	24,8 [21,7; 28,3]	289	28,3 [25,2; 32,0]	<0,001*
Глюкоза натощак, ммоль/л	63	5,0 [4,6; 5,5]	275	5,2 [4,9; 5,7]	<0,001*
Глюкоза 120 мин, ммоль/л	7	5,1 [4,7; 6,7]	14	8,2 [4,7; 6,7]	0,010*
Гликированный гемоглобин, %	11	5,3 [4,9; 5,5]	65	6,1 [5,6; 7,1]	<0,001*
Общий холестерин, ммоль/л	65	5,1 [4,5; 5,7]	288	5,6 [4,7; 6,4]	0,051
ЛПНП, ммоль/л	63	3,2 [2,5; 3,9]	284	3,6 [2,8; 4,3]	0,082
ЛПВП, ммоль/л	60	1,27 [1,12; 1,54]	253	1,31 [1,12; 1,55]	0,617
Триглицериды, ммоль/л	63	1,0 [0,7; 2,0]	285	1,3 [1,0; 1,8]	0,022
Мочевая кислота, мкмоль/л	51	338 [287,7; 401,3]	237	344,9 [293,7; 408,5]	0,860

**Примечание.** Данные представлены медианами и первым и третьим квартилями Me [Q1; Q3]. При сравнении групп использован критерий Манна-Уитни (U-тест). При поправке Бенджамини–Хохберга  $p_{0,max}=0,017$ . **Жирным шрифтом** выделены тенденции к статистически значимым различиям. \***Жирным шрифтом** обозначены статистически значимые различия. ИМТ — индекс массы тела; глюкоза 120 мин — глюкоза сыворотки после нагрузки в ходе перорального глюкозотолерантного теста; ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Data are presented by medians and interquartile ranges (Median, IQR [25;75]%).  $p_{0,max}=0,017$  (Benjamini-Hochberg correction). **Bold type** indicates tendency to statistically significant differences. \***Bold type** indicates statistically significant differences. BMI — body mass index; OGTT — oral glucose tolerance test; HbA<sub>1c</sub> — glycosylated hemoglobin; LDL — low-density lipoprotein; HDL — high-density lipoprotein.



**Рисунок 2.** Сахароснижающая терапия у пациентов с первичным гиперпаратиреозом и сопутствующим сахарным диабетом (человек): метформин — 13; ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) — 2; комбинация метформин + иДПП-4 — 5; комбинация метформин + агонист рецепторов ГПП-1 — 1; комбинация метформин + ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ2) — 2; препараты сульфонилмочевины — 1; комбинация метформин + препарат сульфонилмочевины — 2; комбинация метформин + препарат сульфонилмочевины + иНГЛТ2 — 1; комбинация метформин + препарат сульфонилмочевины + инсулин пролонгированного действия — 1; комбинация метформин + иНГЛТ2 + инсулин короткого/ультракороткого действия — 2; интенсифицированная инсулинотерапия — 4. ПССТ — пероральная сахароснижающая терапия.

**Figure 2.** Glucose-lowering therapy used by patients with primary hyperparathyroidism and diabetes mellitus type 2 (people): metformin — 13; dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors (DPP4i) — 2; combination of metformin and DPP4i — 5; combination of metformin and glucagon-like peptide 1 receptor agonists — 1; combination of metformin and sodium-glucose transporter 2 inhibitors (SGLT2i) — 2; sulfonylurea compounds — 1; combination of metformin and sulfonylurea — 2; комбинация combination of metformin, sulfonylurea and SGLT2i — 1; combination of metformin, sulfonylurea and long-acting insulin — 1; combination of metformin, SGLT2i and short-acting insulin — 2; intensive insulin therapy — 4.

#### Взаимосвязи параметров различных видов обмена у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

В общей выборке пациентов с ПГПТ (при поправке на множественные сравнения  $p_{0\max}=0,007$ ) выявлены умеренные отрицательные корреляции уровня гликемии натощак,  $HbA_{1c}$  с маркерами костного обмена: ОК ( $r_1=-0,244$ ,  $p_1<0,001$ ;  $r_2=-0,371$ ,  $p_2=0,004$  соответственно) и СТх ( $r_1=-0,255$ ,  $p_1<0,001$ ). Связь  $HbA_{1c}$  и СТх соответствует тенденции к отрицательной корреляции ( $r_2=-0,309$ ;  $p_2=0,017$ ). Помимо этого, показатели углеводного обмена ассоциированы с состоянием фильтрационной функции почек: отмечена слабая отрицательная корреляция уровня глюкозы натощак и рСКФ ( $r=-143$ ,  $p=0,008$ ), а также тенденция к отрицательной корреляции гликемии через 120 мин в ходе ПГПТ со значением рСКФ ( $r=-524$ ,  $p=0,015$ ).

Отмечается обратная взаимосвязь ИМТ пациентов со значением ОК ( $r=-0,181$ ;  $p=0,002$ ) и прямая — с уровнем фосфора ( $r=0,129$ ,  $p=0,016$ ).

Кроме того, продемонстрирована взаимосвязь параметров минерального обмена с обменом липидов крови. Статистически значимая корреляция выявлена между концентрациями кальция крови, щелочной фосфатазы и ТГ ( $r_1=0,170$ ,  $p_1=0,001$ ;  $r_2=0,170$ ,  $p_2<0,001$ , соответственно), а также отрицательная — между уровнем сывороточного кальция и ЛПВП ( $r=-0,183$ ;  $p=0,001$ ). Дополнительно определяется взаимосвязь холестерина ЛПВП с уровнями ПТГ ( $r=-0,165$ ;  $p=0,003$ ) и щелочной фосфатазы ( $r=-0,222$ ,  $p<0,001$ ). Уровень ТГ ожидаемо ассоциирован с рСКФ ( $r=-0,207$ ;  $p<0,001$ ).

Тенденция к повышению уровня мочевой кислоты прослеживается с увеличением продолжительности ак-

тивной стадии ПГПТ ( $r=0,135$ ;  $p=0,022$ ). Кроме того, обнаружены корреляции основного показателя пуринового обмена с уровнем альбумин-скорректированного кальция ( $r=0,225$ ;  $p<0,001$ ), суточной кальциурии ( $r=-0,163$ ;  $p=0,007$ ) и значением рСКФ ( $r=-0,374$ ;  $p<0,001$ ).

Для исключения возраст-ассоциированного влияния на различные виды обмена отдельно проанализированы данные пациентов из Группы 1. С учетом поправки Бенджамини-Хохберга ( $p_{0\max}=0,002$ ) сохраняются тенденции к умеренной отрицательной корреляции гликемии натощак с концентрацией СТх ( $r=-0,404$ ;  $p=0,005$ ), ОК ( $r=-0,348$ ;  $p=0,018$ ) и рСКФ ( $r=-0,333$ ;  $p=0,008$ ). ИМТ молодых пациентов с ПГПТ имеет тенденцию к ассоциации с маркерами костного метаболизма (для ОК  $r_1=-0,336$ ;  $p_1=0,021$ , для СТх  $r_2=-0,306$ ;  $p_2=0,037$ ). Из показателей липидного профиля в исследуемой группе связь с уровнем сывороточного кальция сохраняет ЛПВП ( $r=-0,364$ ;  $p=0,004$ ). Кроме того, холестерин ЛПВП имеет тенденцию к корреляции со значениями ПТГ ( $r=-0,350$ ;  $p=0,006$ ), 25(ОН)D ( $r=-0,363$ ;  $p=0,016$ ) и щелочной фосфатазы ( $r=-0,515$ ;  $p<0,001$ ). Высокие уровни липидов крови (ОХ, ЛПНП, ТГ) ассоциированы со снижением фильтрационной функции почек (для показателя рСКФ  $r_1=-0,389$ ,  $p_1=0,001$ ;  $r_2=-0,340$ ,  $p_2=0,006$ ;  $r_3=-0,540$ ,  $p_3<0,001$  соответственно). Кроме того, остается статистическая тенденция к корреляции уровня мочевой кислоты с концентрацией сывороточного кальция ( $r=0,313$ ,  $p=0,025$ ), значением рСКФ ( $r=-0,399$ ,  $p=0,004$ ).

В Группе 2 при поправке Бенджамини-Хохберга  $p_{0\max}=0,004$ . Аналогично результатам корреляционного анализа в общей выборке и Группе 1 отмечается отрицательная корреляция гликемии натощак с ОК ( $r=-0,194$ ;

$p=0,004$ ), СТх ( $r=-0,194$ ;  $p=0,004$ ). Также связи сохраняются между уровнями ТГ и ЛПВП с показателем альбумин-скорректированного кальция ( $r_1=0,190$ ,  $p_1=0,001$ ;  $r_2=-0,138$ ,  $p_2=0,029$ ). ПТГ и 25(ОН)D не продемонстрировали значимых корреляций ни с одним из метаболических показателей. При этом, ИМТ имеет положительную корреляцию только с сывороточным фосфором ( $r=0,148$ ;  $p=0,012$ ). Уровень мочевой кислоты, так же, как и в общей выборке, ожидаемо ассоциирован с рСКФ ( $r=-0,406$ ;  $p<0,001$ ), выраженностью гиперкальциемии по альбумин-скорректированному кальцию ( $r=0,206$ ,  $p=0,002$ ) и в меньшей степени — с выраженностью гиперкальциурии ( $r=-0,198$ ;  $p=0,003$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство опубликованных результатов исследований, анализирующих особенности клинической картины ПГПТ у пациентов различного возраста, касаются лишь классических проявлений заболевания [9, 10]. Нами проведена комплексная оценка не только минеральных, но и различных метаболических нарушений у взрослых пациентов с ПГПТ в возрасте 18–49 лет и старше 50 лет.

Мы исключили из анализа больных с МЭН-ассоциированным ПГПТ, так как возможно непосредственное влияние мутации *MEN1* на различные метаболические процессы, независимо от наличия или отсутствия гормонально-активных компонентов синдрома [11].

По нашим данным, у более молодых больных выше концентрации ОК и СТх, а также уровень кальциурии, в то же время показатели фосфора и 25(ОН)D, напротив, имеют тенденцию к снижению относительно старшей возрастной группы. Можно предположить, что это связано с более частым использованием антиостеопоротической терапии и препаратов витамина D в Группе 2 вследствие преобладания костных осложнений. В целом полученные данные согласуются с результатами Castellano E. et al., в исследовании которых участвовали 250 пациентов с ПГПТ в возрасте до 65 лет и 212 — старше 65 лет [12]. Авторы не обнаружили значимых различий между группами по показателям ПТГ, кальция крови и витамина D, однако выявили более низкие значения кальциурии, рСКФ и высокую частоту костных нарушений у пожилых больных. При этом ими продемонстрирована более высокая частота бессимптомной формы ПГПТ именно у пациентов старше 65 лет (18,4% vs 5,6%). При дополнительной оценке частоты артериальной гипертензии и СД они отмечают статистически значимое преобладание нарушений в более старшей возрастной группе.

По нашим результатам в Группе 2 частота СД 2 типа составляет 14,5% (95% ДИ 11–19%), что объясняет и более высокие показатели гликемии у этих пациентов. В Группе 1 лишь у двух женщин был ранее диагностирован СД 2 типа (3% общего числа пациентов моложе 50 лет, 95% ДИ 0,4–10,5%). Согласно общемировым эпидемиологическим данным, СД 2 типа является возраст-ассоциированным эндокринным заболеванием. В нашей стране его распространенность составляет около 5,4% (95% ДИ 5,1–5,7%), среди лиц старше 50 лет она достигает 7,5–13,6%, в то время как у более молодых людей — 0,65–5,2% [13]. В нашей общей выборке пациентов с ПГПТ частота СД 2 типа (12,4%, 95% ДИ 9,1–16,2%) значимо

превышает таковую в российской популяции. Таким образом, в целом можно говорить о более высокой распространенности СД 2 типа среди пациентов с ПГПТ, особенно в возрасте старше 50 лет, подтверждая результаты отечественных и зарубежных исследований [2, 14].

Показатели гликемии в обеих группах имели обратную взаимосвязь с маркерами костного обмена и ожидаемо с рСКФ. В отношении ОК предполагается участие данного метаболита костной ткани в регуляции углеводного обмена. Снижение сывороточной концентрации ОК ассоциировано с увеличением объема висцерального жира, НТГ и снижением секреции инсулина [7, 15]. Аналогично нашим результатам, Gianotti L. et al. обнаружили у пациентов с ПГПТ отрицательную корреляцию ОК с глюкозой натощак, а положительную — с индексом НОМА2-5% [16].

Основой сахароснижающей терапии у больных ПГПТ являлся метформин (рис. 2) согласно российским клиническим рекомендациям по ведению больных СД 2 типа [17]. Принимая во внимание результаты ранее проведенных исследований, инсулинорезистентность можно рассматривать как ключевое звено в патогенезе нарушений углеводного обмена при ПГПТ [2, 18, 19]. В соответствии с этим метформин можно рассматривать как препарат выбора в данной категории больных при отсутствии значимых противопоказаний, в первую очередь со стороны фильтрационной функции почек.

Около 1/3 обследованных пациентов с ПГПТ страдают ожирением различной степени (34%, 95% ДИ 29–39%). Это сопоставимо с общим показателем среди взрослого населения 25–64 лет в России — 33,4% [20]. Значение ИМТ и частота ожирения (до 37%) выше в старшей возрастной группе, что вносит значительный вклад в развитие у них нарушений углеводного и жирового обмена. По нашим результатам прослеживается обратная связь ИМТ с маркерами костного обмена (в первую очередь с ОК), свидетельствуя в пользу возможного участия костной ткани в общих метаболических процессах.

Повышение холестерина ЛПНП выявлено в 68,3% (95% ДИ 63,1–73,2%), гипертриглицеридемия — в 31,1% (95% ДИ 26,3–36,3%) всех случаев ПГПТ, без учета гиполлипидемической терапии. При сравнении с результатами исследования ЭССЕ-РФ, согласно которому общая распространенность повышенного уровня ЛПНП составляет  $59,7\pm 0,34\%$ , а триглицеридов —  $19,5\pm 0,28\%$ , мы наблюдаем более высокую частоту нарушений липидного обмена среди пациентов с ПГПТ [21]. В Группе 2 концентрация триглицеридов крови была выше, как и частота приема гиполлипидемических препаратов. При этом обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых различий в частоте дислипидемии между возрастными группами. В Группе 1 гиперхолестеринемия выявлена в 62% случаев (95% ДИ 49–74%), а гипертриглицеридемия — в 27% (95% ДИ 17–40%), что отражает повышение сердечно-сосудистых рисков даже у молодых пациентов с ПГПТ. Аналогичные проатерогенные изменения при ПГПТ ранее также описаны в других исследованиях [1, 2, 14]. По-видимому, гиперкальциемия способствует повышению уровня триглицеридов крови, наиболее характерному для более пожилых пациентов. Повышение уровня кальция крови, наряду с высоким ПТГ, ассоциируется со снижением холестерина ЛПВП, что прослеживается в обеих возрастных группах. Это может быть обусловлено нарушением

функции липопротеинлипазы вследствие повышенной концентрации внутриклеточного кальция на фоне стойкой гиперсекреции ПТГ [22].

Также нами была показана высокая частота гиперурикемии у пациентов с ПГПТ (48,8% vs 16,8% в общероссийской популяции), что соответствует данным в зарубежных странах [23]. Возрастная вариабельность гиперурикемии в российской популяции составляет от 14,7–15,2% у молодых людей (25–44 лет) до 20,5% в возрасте 55–64 лет [24]. Особо примечательна достаточно высокая частота повышенного уровня мочевой кислоты (до 42%, 95% ДИ 29–57%) среди пациентов с ПГПТ моложе 50 лет с сохранной выделительной функцией почек (сопоставима с таковой в более старшей возрастной группе). На общей выборке нами отмечена тенденция к повышению уровня мочевой кислоты с увеличением продолжительности ПГПТ, а также нарастанием гиперкальциемии и снижением СКФ, что наблюдается в обеих возрастных группах. Вероятно, гиперурикемия при ПГПТ обусловлена снижением экскреции мочевой кислоты как вследствие ухудшения почечной фильтрации в целом, так и нарушения функционирования уратных транспортеров [25]. Отрицательная корреляция уровня мочевой кислоты с показателем суточной кальциурии наблюдалась только в Группе 2, скорее, подтверждая снижение экскреции как уратов, так и кальция при ухудшении фильтрационной функции почек.

Таким образом, ПГПТ ассоциирован с различными нарушениями углеводного, жирового и пуринового обмена. Метаболические нарушения в большей мере характерны для пациентов старше 50 лет. Тем не менее, изменения липидного профиля крови и параметров пуринового обмена наблюдаются и у молодых пациентов, значимо повышая риски развития сердечно-сосудистых заболеваний.

#### Ограничения исследования

Общая выборка пациентов по половозрастным характеристикам соответствует эпидемиологическим характеристикам ПГПТ в Российской Федерации. Однако репрезентативность данной выборки может быть снижена за счет набора участников исследования в федеральном научном центре, где преобладают пациенты с наиболее тяжелым течением заболевания (доля случаев бессимптомной формы ПГПТ в обеих группах составила

2 и 12% соответственно). В то же время использование единых методов лабораторной и инструментальной диагностики пациентов повышает статистическую значимость результатов.

В исследовании мы не учитывали прием препаратов, влияющих на минеральный обмен. Часть пациентов более старшей возрастной группы получали консервативное лечение антирезорбтивными препаратами или кальцимиметиками, что отражалось на показателях ПТГ, кальция крови и маркерах костного обмена.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патологические изменения при ПГПТ затрагивают различные звенья метаболизма. Наиболее часто нарушения углеводного обмена наблюдаются у больных старше 50 лет, что обуславливает высокую распространенность СД 2 типа среди пациентов с ПГПТ относительно общей популяции. Повышение частоты гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и гиперурикемии у пациентов с опухолевым заболеванием околощитовидных желез не имеет возрастных особенностей, что представляется значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний даже у молодых лиц с ПГПТ.

#### 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.** Н.Г. Мокрышева является членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм». Остальные авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интереса.

**Участие авторов.** Бибик Е.Е., Горбачева А.М. — концепция и дизайн исследования, получение и анализ данных; Добрева Е.А. — концепция и дизайн исследования, написание статьи, подготовка статьи к публикации; Елфимова А.Р. — статистический анализ данных, внесение правок в рукопись; Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенных правок. 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.

#### 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>
- 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>
- Бибик Е.Е., Еремкина А.К., Крупинова Ю.А., и др. Нарушения углеводного обмена и другие метаболические изменения при первичном гиперпаратиреозе // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 459-466. [Bibik EE, Eremkina AK, Krupinova JA, et al. Impaired glucose metabolism and other metabolic disorders in patients with primary hyperparathyroidism. *Diabetes mellitus.* 2020;23(5):459-466. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12436>
- Мокрышева Н.Г. *Околощитовидные железы. Первичный гиперпаратиреоз.* — М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2019. [Mokrysheva NG. *Okoloshitovodnye zhelezy. Pervichnyi giperparatireoz.* Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo»; 2019 (In Russ.).]
- Babinsky VN, Hannan FM, Ramracheya RD, et al. Mutant Mice With Calcium-Sensing Receptor Activation Have Hyperglycemia That Is Rectified by Calcilytic Therapy. *Endocrinology.* 2017;158(8):2486-2502. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2017-00111>
- Reis JP, Selvin E, Pankow JS, et al. Parathyroid hormone is associated with incident diabetes in white, but not black adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Metab.* 2016;42(3):162-169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.12.004>
- 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>

8. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — № 4. — С. 94-124. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94-124. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>
9. Shah VN, Bhadada SK, Bhandari A, et al. Influence of age and gender on presentation of symptomatic primary hyperparathyroidism. *J Postgrad Med*. 2012;58(2):107-111. doi: <https://doi.org/10.4103/0022-3859.97171>
10. Jovanovic M, Paunovic I, Zdravkovic V, et al. Case-control study of primary hyperparathyroidism in juvenile vs. adult patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;131:109895. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.109895>
11. van Wijk JPH, Dreijerink KMA, Pieterman CRC, et al. Increased prevalence of impaired fasting glucose in MEN1 gene mutation carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(1):67-71. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04166.x>
12. Castellano E, Attanasio R, Boriano A, Borretta G. Clinical Presentation of Primary Hyperparathyroidism in Older Adults. *J Endocr Soc*. 2019;3(12):2305-2312. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2019-00316>
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — № 2. — С. 104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
14. 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, Dobрева 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>
15. 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>
16. 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>
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — № 25. — С. 4-102. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(25):4-102. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12507>
18. 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>
19. Бибик Е.Е., Добрева Е.А., Айнетдинова А.Р., и др. Метаболический профиль пациентов молодого возраста с первичным гиперпаратиреозом // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — № 3. — С. 236-244. [Bibik EE, Dobрева EA, Ajnetdinova AR, et al. Metabolic features of young patients with primary hyperparathyroidism. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):236-244. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12771>
20. Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е., и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — № 10. — С. 14-22. [Zhernakova YV, Zheleznova EA, Chazova IE, et al. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study — ESSE-RF. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(10):14-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-22>
21. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // *Профилактическая медицина*. — 2016. — Т. 19. — № 1. — С. 15-23. [Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2016;19(1):15-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20161915-23>
22. Grethen E, Hill KM, Jones R, et al. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase and sclerostin relationships in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1655-1662. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2280>
23. Ponvilawan B, Charoenngam 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>
24. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2014. — Т. 10. — № 2. — С. 153-159. [Shalnova SA, Deev AD, Artamonov G V, et al. Hyperuricemia and its correlates in the russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Ration Pharmacother Cardiol*. 2015;10(2):153-159. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159>
25. 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>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

\***Бибик Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Bibik, MD]**; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ul'yanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5952-5846>; Researcher ID: AAY-3052-2020; eLibrary SPIN: 8522-9466; e-mail: [bibikaterina@mail.ru](mailto:bibikaterina@mail.ru)

**Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; Researcher ID: F-2798-2018; eLibrary SPIN: 4568-4179; e-mail: [ann.gorbachewa@yandex.ru](mailto:ann.gorbachewa@yandex.ru)

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

**Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Elfimova, 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>; Researcher ID: R-8848-2019; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: [eremkina.anna@endocrinentr.ru](mailto:eremkina.anna@endocrinentr.ru)

**Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; Researcher ID: AAY-3761-2020; 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., Горбачева А.М., Добрева Е.А., Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Изменения метаболических параметров у пациентов с первичным гиперпаратиреозом различных возрастных групп // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 242-251. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12887>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Bibik EE, Gorbacheva AM, Dobрева EA, Elfimova AR, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Changes of metabolic parameters in patients with primary hyperparathyroidism of different age groups. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):242-251. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12887>