

Патология углеводного обмена при первичном гиперпаратиреозе: эпидемиологическая и клиническая характеристика

Бибик Е. Е., Добрева Е. А., Еремкина А. К., Мокрышева Н. Г.

ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, Москва, Россия.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) характеризуется нарушением не только минерального обмена, но и других звеньев общего метаболизма человека. В связи с повышенной частотой факторов риска сердечно-сосудистой патологии среди больных ПГПТ изучение особенностей нарушений углеводного обмена в данной когорте пациентов позволит разработать оптимальные подходы к их своевременной диагностике и лечению.

Цель. Определить частоту и описать клиническое течение нарушений углеводного обмена у пациентов с ПГПТ.

Материал и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное исследование взрослых пациентов с ПГПТ с оценкой основных показателей минерального и углеводного обмена до проведения хирургического лечения заболевания. Критериями исключения служили отсутствие ремиссии ПГПТ или рецидив после паратиреоидэктомии в анамнезе; беременность, лактация. Определялась частота различных нарушений углеводного обмена при ПГПТ, сравнительная характеристика показателей минерального обмена при их наличии и отсутствии, а также тяжесть течения сахарного диабета (СД) 2 типа при ПГПТ. Кроме того, исследованы потенциальные взаимосвязи параметров различных видов метаболизма.

Результаты. Исследование проведено на основании данных историй болезни 367 пациентов с ПГПТ, большинство из которых имели симптомную форму заболевания. Общая частота предиабетических нарушений углеводного обмена составила 4,9% (95% доверительный интервал (ДИ): 3-8). СД 2 типа был ранее диагностирован у 45 пациентов (12%; 95% ДИ: 9-16), случаев впервые выявленного СД не было. У лиц с нарушениями углеводного обмена наблюдались статистически значимо больший индекс массы тела и более низкие значения остеокальцина (27,2 [24,2; 30,4] кг/м² vs 32,7 [28,1; 39,4] кг/м² и 48,1 [34; 76,3] нг/мл vs 33,1 [20,8; 51,8] нг/мл, соответственно, для всех параметров $p < 0,001$). Среди больных СД 36 человек (80%) получали сахароснижающую терапию, из них 14 человек — монотерапию метформином и 8 — двухкомпонентную терапию, включая метформин. На инсулинотерапии находились 5 человек. Диабетическая нефропатия диагностирована у 36,4% больных, 15,4% имели признаки диабетической ретинопатии, симптомы диабетической дистальной нейропатии наблюдались у 61,9% пациентов с ПГПТ. Гликемия натощак и показатель гликированного гемоглобина отрицательно коррелировали с показателями костного обмена, а также ожидаемо зависели от фильтрационной функции почек.

Заключение. Среди пациентов с ПГПТ СД 2 типа встречается чаще, чем в общей популяции. Вероятной причиной этого может являться инсулинорезистентность, в развитии которой не исключается роль метаболизма костного обмена, в первую очередь остеокальцина. В большинстве случаев метформин позволяет достигнуть компенсации СД при ПГПТ.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, нарушения углеводного обмена, сахарный диабет, остеокальцин.

Для цитирования: Бибик Е. Е., Добрева Е. А., Еремкина А. К., Мокрышева Н. Г. Патология углеводного обмена при первичном гиперпаратиреозе: эпидемиологическая и клиническая характеристика. *FOCUS Эндокринология*. 2023;4(1):16-22. doi: 10.15829/2713-0177-2023-7. EDN NMSPOV



Pathology of carbohydrate metabolism in primary hyperparathyroidism: epidemiological and clinical characteristics

Bibik E. E., Dobрева E. A., Eremkina A. K., Mokrysheva N. G.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia.

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is characterized by disorders of not only mineral metabolism, but also other kinds of the human metabolism. Due to the increased frequency of cardiovascular risk factors among patients with PHPT, the study of the carbohydrate metabolism pathology in this cohort of patients will allow developing optimal approaches to their timely diagnosis and treatment.

Aim. To determine the frequency and describe the clinical features of carbohydrate metabolism disorders in patients with PHPT.

Material and methods. A single-center retrospective study of adults with PHPT was carried out with an assessment of the main parameters of mineral and carbohydrate metabolism before surgical treatment of the disease. The exclusion criteria were the absence of PHPT remission or a recurrence of the disease after parathyroidectomy; pregnancy, lactation. The frequency of various disorders of carbohydrate metabolism in PHPT, the comparative characteristics of mineral parameters in patients with and without them, as well as the severity of type 2 diabetes mellitus in PHPT were determined. In addition, potential relationships between the parameters of various types of metabolism have been studied.

Results. The study was based on a clinical information of 367 patients with PHPT, most of whom had a symptomatic form of the disease. The overall incidence of prediabetic disorders was 4,9% (95% CI: 3-8). Type 2 diabetes mellitus was previously diagnosed in 45 patients (12%, 95% CI: 9-16), there were no cases of first diagnosed diabetes mellitus. Individuals with impaired carbohydrate metabolism had a statistically significantly higher body mass index and lower values of osteocalcin (27,2 [24,2; 30,4] kg/m² vs 32,7 [28,1; 39,4] kg/m² and 48,1 [34; 76,3] ng/mL vs 33,1 [20,8; 51,8] ng/mL, respectively, for all parameters $p < 0,001$). Among patients with type 2 diabetes mellitus, 36 people (80%) took hypoglycemic therapy, 14 of which received metformin monotherapy and 8 received two-component therapy, including metformin. 5 people were on insulin therapy. Diabetic nephropathy was diagnosed in 36,4% of patients, 15,4% had signs of diabetic retinopathy, symptoms of diabetic distal neuropathy were observed in 61,9% of patients with PHPT. Fasting glucose and glycated hemoglobin were negatively correlated with bone metabolism, and also expectedly depended on the glomerular filtration rate.

Conclusion. Among patients with PHPT, type 2 diabetes mellitus is more common than in the general population. The likely reason of this may be insulin resistance, that can be caused by the effects of bone metabolites, primarily osteocalcin. In most cases, metformin makes it possible to achieve compensation for diabetes mellitus in PHPT.

Keywords: primary hyperparathyroidism, carbohydrate metabolism disorders, diabetes mellitus, osteocalcin.

For citation: Bibik E. E., Dobrova E. A., Eremkina A. K., Mokrysheva N. G. Pathology of carbohydrate metabolism in primary hyperparathyroidism: epidemiological and clinical characteristics. *FOCUS. Endocrinology*. 2023;4(1):16-22. doi: 10.15829/2713-0177-2023-7. EDN NMSPOV

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — одно из наиболее распространенных эндокринных заболеваний наряду с сахарным диабетом (СД), ожирением и патологией щитовидной железы. Оно обусловлено опухолевым поражением околощитовидных желез, характеризуется нарушением минерального обмена вследствие повреждения костей и почек с последующим вовлечением в патологический процесс других органов и систем организма [1]. Результаты зарубежных и отечественных исследований демонстрируют достаточно высокую частоту СД 2 типа, ожирения, дислипидемии и других факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с ПГПТ [2-4]. Вопрос о том, являются ли метаболические нарушения сопутствующей патологией или осложнениями ПГПТ, остается открытым. С одной стороны, опухоли околощитовидных желез чаще выявляются у постменопаузальных женщин и мужчин старше 50 лет, когда формируются возраст-ассоциированные обменные нарушения. С другой стороны, в экспериментальных работах получены данные о потенциальном влиянии гиперкальциемии и гиперпаратиреоза на развитие инсулинорезистентности и изменение секреции инсулина [5-9]. Изучение особенностей нарушений углеводного обмена при ПГПТ позволит разработать оптимальные подходы к диагностике и комплексному лечению пациентов с данной патологией околощитовидных желез.

Цель: определить частоту и описать клиническое течение нарушений углеводного обмена у пациентов с ПГПТ.

Материал и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование пациентов с ПГПТ.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, подтвержденный диагноз ПГПТ. Критерии исключения из исследования: отсутствие ремиссии ПГПТ или рецидив после паратиреоидэктомии в анамнезе; беременность, лактация.

Способ формирования выборки — сплошной.

Диагноз ПГПТ и форма заболевания устанавливались согласно действующим Российским клиническим рекомендациям 2020г [10]. Соответствие участников критериям исключения определялось на основании анамнеза и результатов ранее проведенного обследования.

Анализируемые биохимические показатели сыворотки крови определялись на автоматическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США): 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), креатинин (РИ 50-98 мкмоль/л для женщин, 63-110 мкмоль/л для мужчин), глюкоза (РИ натощак 3,1-6,1 ммоль/л). Уровни интактного паратгормона (ПТГ) крови (РИ 15-65 пг/мл), маркеров костного обмена остеокальцина (ОК) (РИ 15-46 нг/мл) и С-концевого телопептида коллагена 1 типа (СТх) (РИ 0,3-1,1 нг/мл для женщин, 0,1-0,85 нг/мл для мужчин) исследовались на анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия), 25(ОН)витD — на анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия) методом иммуноферментного анализа. Измерение оптической плотности проводили на счетчике 1420 Multilabel

Таблица 1

Клиническая характеристика общей группы пациентов с ПГПТ

Показатель, единицы измерения	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]
Параметры минерального обмена		
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	367	2,68 [2,56; 2,88]
ПТГ, пг/мл	367	144,5 [109,7; 243,4]
Фосфор, ммоль/л	362	0,87 [0,76; 0,97]
Креатинин, мкмоль/л	367	68,4 [62,7; 75,3]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	367	84 [74; 96]
25(ОН)D, нг/мл	245	22,7 [15,4; 31,1]
Щелочная фосфатаза, Ед/л	326	91 [70; 118]
ОК, нг/мл	293	46,6 [29,7; 75,6]
СТх, нг/мл	294	0,87 [0,53; 1,32]
Параметры углеводного обмена		
ИМТ, кг/м ²	367	27,6 [24,4; 31,3]
Глюкоза натощак, ммоль/л	347	5,2 [4,8; 5,6]
Гликированный гемоглобин, %	80	5,8 [5,5; 6,7]

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОК — остеокальцин, ПТГ — паратгормон, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СТх — С-концевой телопептид коллагена 1 типа, 25(ОН)D — 25-гидроксивитамин D.

Counter VICTOR2 (Perkin Elmer). Гликированный гемоглобин (РИ 4–6%) определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США).

Альбумин-скорректированный кальций крови рассчитывался по формуле: альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л) = уровень общего кальция сыворотки (ммоль/л) + 0,02 × (40 — уровень альбумина, г/л). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ 2009. Пероральный глюкозотолерантный тест проводился согласно клиническим рекомендациям по диагностике СД: определение уровня глюкозы сыворотки натощак и через 120 мин после перорального приема 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенного в 250 мл воды [11].

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле: ИМТ (кг/м²) = масса тела натощак (кг)/рост² (м²) с дальнейшей стратификацией согласно предложенной Всемирной организации здравоохранения классификации.

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 13.3 (TIBCO Software Inc., США). Количественные переменные представлены медианами и первым и третьим квартилями в формате Me [Q₁; Q₃], отдельные показатели — минимальным и максимальными значениями в виде min; max. 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). 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 Бонферрони.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России (протокол № 1 от 31.01.2018).

Результаты

Исследование проведено на основании данных историй болезни 367 пациентов с ПГПТ. Медиана возраста в общей группе составила 59 лет [52; 66], гендерное соотношение (мужчины:женщины) — 1:11, медиана продолжительности основного заболевания — 1 год [1; 3]. У 10 пациентов установлен синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа на основании соответствия клиническим и/или генетическим критериям диагноза.

Характеристика параметров минерального и углеводного обмена в исследуемой когорте пациентов представлена в таблице 1.

Большинство пациентов имели симптомную форму заболевания, бессимптомное течение (отсутствие классических осложнений со стороны костной ткани, почек и желудочно-кишечного тракта) наблюдалось у 12% пациентов. Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² отмечалось в 12% случаев.

В исследуемой группе нормальную массу тела, согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, имели только 27% (95% ДИ: 22,5–32), в то время как суммарно на избыточную массу тела и ожирение пришелся 71% случаев. Распределение в группе по значениям ИМТ представлено на рисунке 1.

Общая частота предиабетических нарушений углеводного обмена составила 4,9% (95% ДИ: 3–8):

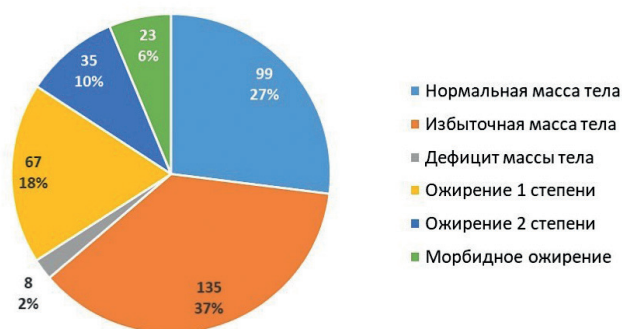


Рис. 1. Частота различных изменений массы тела пациентов с ПГПТ (n=367).

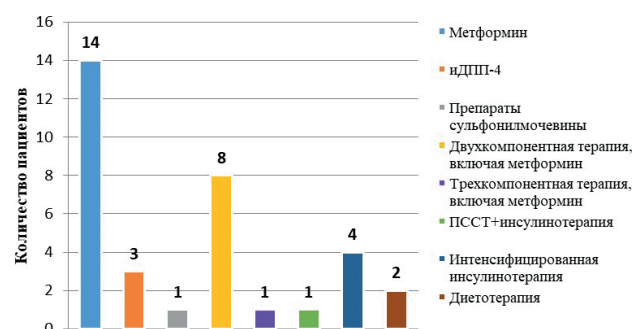


Рис. 2. Сахароснижающая терапия у пациентов с ПГПТ и СД (n=45).

Сокращения: ИДПТ-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ПССТ — пероральная сахароснижающая терапия.

Таблица 2

Сравнительные данные показателей минерального обмена у пациентов с нарушениями углеводного обмена и без них

Показатель	Подгруппа 1 (без нарушений углеводного обмена)		Подгруппа 2 (с нарушениями углеводного обмена)		p, U-тест
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Возраст, лет	252	58 [50; 66]	55	60 [55; 70]	0,011
Продолжительность ПГПТ, лет	251	1 [1; 3]	55	1 [1; 3]	0,220
ИМТ, кг/м ²	252	27,2 [24,2; 30,4]	55	32,7 [28,1; 39,4]	<0,001*
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	249	2,68 [2,57; 2,87]	55	2,66 [2,56; 2,83]	0,717
Фосфор, ммоль/л	249	0,87 [0,77; 0,96]	54	0,9 [0,8; 1,0]	0,069
ПТГ, пг/мл	252	137 [106,4; 214,9]	55	128,7 [105,9; 197,6]	0,414
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	252	86 [76,4; 97]	55	81 [71; 92]	0,038
25(ОН)D, нг/мл	176	22,3 [15,2; 31,4]	32	24,2 [21,1; 31,6]	0,123
ОК, нг/мл	196	48,1 [34; 76,3]	43	33,1 [20,8; 51,8]	<0,001*
СТх, нг/мл	196	0,97 [0,61; 1,34]	44	0,72 [0,37; 1,2]	0,012

Примечание: при поправке Бонферрони $p_0=0,005$; * — отмечены статистически значимые различия параметров.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОК — остеокальцин, ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз, ПТГ — паратгормон, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СТх — С-концевой телопептид коллагена 1 типа, 25(ОН)D — 25-гидроксивитамин D, U-тест — критерий Манна-Уитни.

на долю нарушенной гликемии натощак пришлось 1,9% (95% ДИ: 0,8-4%), нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) — 3,0% (95% ДИ: 1,5-5). СД 2 типа был диагностирован у 45 пациентов (12%, 95% ДИ: 9-16) до выявления ПГПТ. Случаев впервые выявленного СД не было.

Для определения особенностей клинического течения ПГПТ у лиц с нарушениями углеводного обмена мы проанализировали пациентов, которые не получали препараты, оказывающие влияние на минеральный обмен (n=307): гидрохлоротиазид, цинакальцет, деносумаб, препараты группы бисфосфонатов. На основании наличия различных нарушений углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак/НТГ/СД 2 типа) были выделены две подгруппы: подгруппа 1 — пациенты без нарушений углеводного обмена (n=252); подгруппа 2 — пациенты с нарушениями углеводного обмена (n=55). Результаты сравнительного анализа подгрупп представлены в таблице 2.

У пациентов с нарушениями углеводного обмена наблюдались статистически значимо больший ИМТ и более низкие значения ОК (для всех параметров $p<0,001$). Различия между подгруппами по возрасту, СКФ и концентрации СТх соответствовали статистическим тенденциям (табл. 2).

Среди пациентов с СД 36 человек (80%) получали различную сахароснижающую терапию. Спектр используемых препаратов для контроля гликемии представлен на рисунке 2.

Двухкомпонентная терапия включала метформин в комбинации с ингибитором дипептидилпептидазы-4 у 3 человек, метформин с агонистом рецептора глюкагоноподобного пептида-1 — у 1 пациента, метформин с ингибитором натрий-глюкозного котранспортера-2 — у 2 пациентов, как и метформин в сочетании с препаратом сульфонилмочевины. Всего 1 больной ПГПТ и СД принимал трехкомпонентную таблетированную сахароснижающую терапию в виде сочетания метформина с пре-

Таблица 3

Показатели углеводного обмена у пациентов с ПГПТ и СД 2 типа

Показатель, единицы измерения	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	min; max
Возраст, лет	45	68 [56; 71]	47; 86
ИМТ, кг/м ²	45	32,4 [28,3; 38]	20,6; 47,6
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	45	79 [60,5; 92]	27; 121
Глюкоза натощак, ммоль/л	38	6,5 [5,4; 7,4]	4,8; 12,5
Гликированный гемоглобин, %	42	6,5 [6,0; 7,6]	5,3; 9,0

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

паратом сульфонилмочевин и ингибитором натрий-глюкозного котранспортера-2. На инсулинотерапии находились 5 человек. Основные показатели углеводного обмена у пациентов с ПГПТ и СД представлены в таблице 3.

Среди поздних осложнений СД из 33 обследованных пациентов диабетическая нефропатия диагностирована у 12 человек (36,4%). По результатам офтальмологического осмотра 13 больных признаки диабетической ретинопатии отмечены у 2 человек (15,4%), симптомы диабетической дистальной нейропатии наблюдались у 13 из 21 обследованных (61,9%) на момент исследования пациента с ПГПТ и СД.

В рамках поиска взаимосвязей между показателями минерального и углеводного обмена у больных ПГПТ был дополнительно проведен корреляционный анализ по методу Спирмена (при поправке Бонферрони $p_0=0,003$). По результатам анализа общей группы обследованных пациентов отмечено, что уровень гликемии натощак ассоциировался с показателями костного обмена: с концентрацией ОК ($r_1=-0,243$, $p_1<0,001$) и СТх ($r_2=-0,255$, $p_2<0,001$). Показатель гликированного гемоглобина имел тенденцию к умеренной отрицательной корреляции с данными параметрами: с ОК ($r_1=-0,328$, $p_1=0,009$), с СТх ($r_2=-0,259$, $p_2=0,040$). Помимо этого, показатели углеводного обмена ожидаемо зависели от фильтрационной функции почек: значение рСКФ имело тенденцию к слабой отрицательной корреляции с гликемией натощак и умеренной корреляции с уровнем гликированного гемоглобина ($r_1=-0,142$, $p_1=0,008$; $r_2=-0,253$, $p_2=0,024$, соответственно).

Обсуждение

По результатам нашего исследования частота предиабетических нарушений углеводного обмена в исследуемой общей когорте пациентов с ПГПТ составила 4,9% (95% ДИ: 3-8), что не превышает общепопуляционные показатели в Российской Федерации. Согласно результатам исследования NATION в 2016г в России среди людей 20-79 лет у 19,3% участников (95% ДИ: 18,8-19,7) был выявлен предиабет [12]. Однако по нашим данным СД 2 типа у больных ПГПТ встречается чаще, чем в общей российской популяции (5,4%, 95% ДИ: 5,1-

5,7), достигая 12% (95% ДИ: 9-16) [12]. Таким образом, в целом полученные результаты подтверждают данные отечественных и зарубежных исследований по более высокой распространенности нарушений углеводного обмена среди лиц с опухолевой патологией околощитовидных желез [3, 13].

Пациентов с нарушениями углеводного обмена отличали закономерно больший ИМТ, а также более низкие значения сывороточной концентрации ОК. По результатам корреляционного анализа показатели гликемии имели обратную взаимосвязь (корреляции умеренной силы) с маркерами костного обмена и ожидаемо с СКФ, несмотря на отсутствие прямых связей с основными параметрами минерального гомеостаза (ПТГ, альбумин-скорректированный кальций, фосфор).

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 [14, 15]. Аналогично нашим результатам, Gianotti L, et al. обнаружили у пациентов с ПГПТ отрицательную корреляцию ОК с глюкозой натощак, а положительную — с индексом HOMA2-S% [7].

Известно, что продуцируемый остеобластами и остеокитами ОК стимулирует секрецию адипонектина и улучшает чувствительность инсулин-зависимых тканей [14, 16]. В клетках жировой и мышечной ткани животных моделей он способствует экспрессии транспортеров глюкозы GLUT-4 [17, 18]. Кроме того, ОК повышает секрецию инсулина и пролиферацию β -клеток поджелудочной железы, оказывая на них прямое действие, а также способствует уменьшению жировой массы [16]. В свою очередь, инсулин, воздействуя через специфические рецепторы на остеобластах, приводит к повышению экспрессии гена ОК, синтезу белка и его превращению в метаболически активную форму посредством декарбоксилирования. Процесс декарбоксилирования, связанного с гидроксипаппатами ОК, происходит при снижении pH среды на фоне резорбции костной ткани, запускаемой инсулином [19, 20]. При ПГПТ происходит интенсификация костного обмена под воздействием стойко повышенно-

го ПТГ, а, следовательно, и образование активной формы ОК. Соответственно, как правило, наблюдается положительная корреляция сывороточных концентраций данных параметров. Согласно нашим результатам, несмотря на сопоставимые значения ПТГ, уровень ОК у лиц с ПГПТ и нарушениями углеводного обмена ниже, что может являться причиной ухудшения показателей гликемии при его недостаточном влиянии на инсулин-зависимые ткани и развития инсулинорезистентности.

При анализе сахароснижающей терапии у больных ПГПТ основой лечения являлся метформин согласно российским клиническим рекомендациям по ведению больных СД 2 типа [21] с достижением в большинстве случаев целевых показателей гликемии и компенсации заболевания. Потребность в инсулинотерапии среди пациентов была невысокой (11%). Таким образом, принимая во внимание результаты ранее проведенных исследований, инсулинорезистентность может выступать ключевым звеном в патогенезе нарушений углеводного обмена при ПГПТ [5, 13, 22]. В соответствии с этим метформин, вероятно, стоит рассматривать как пре-

парат выбора у таких больных при отсутствии значимых противопоказаний, в первую очередь со стороны фильтрационной функции почек. Однако требуется проведение рандомизированных клинических исследований в данной популяции.

Тяжелых поздних осложнений СД у наших пациентов не наблюдалось, однако следует отметить, что их скрининг на момент исследования являлся ограниченным, в связи с чем было рекомендовано плановое расширенное обследование.

Заключение

Несмотря на отсутствие четких связей показателей минерального и углеводного обмена, среди пациентов с ПГПТ СД встречается чаще, чем в общей популяции. Вероятной причиной нарушений углеводного обмена при патологии околощитовидных желез может являться инсулинорезистентность, в развитии которой не исключается роль костного метаболита ОК. Пероральная сахароснижающая терапия с использованием метформина в качестве препарата первой линии в большинстве случаев позволяет достигнуть компенсации СД при ПГПТ.

Литература/References

1. Axelsson KF, Wallander M, Johansson H, et al. Analysis of Comorbidities, Clinical Outcomes, and Parathyroidectomy in Adults With Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Netw open*. 2022;5(6):e2215396. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.15396.
2. Corbetta S, Mantovani G, Spada A. Metabolic Syndrome in Parathyroid Diseases. *Front Horm Res*. 2018;49:67-84. doi:10.1159/000486003.
3. Mokrysheva NG, Dobrova 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.) Mokrysheva N.G., Dobrova E.A., Mirnaya S.S., Dedov I.I. Нарушения углеводного и жирового обмена у женщин с первичным гиперпаратиреозом: результаты поперечного исследования. *Сахарный диабет*. 2019;22(1):8-13. doi:10.14341/DM9450.
4. Bibik EE, Eremkina AK, Krupinova JA, et al. Impaired glucose metabolism and other metabolic disorders in patients with primary hyperparathyroidism. *Diabetes Mellitus*. 2021;23(5):459-66. (In Russ.) Бибик Е.Е., Еремкина А.К., Крупинова Ю.А. и др. Нарушения углеводного обмена и другие метаболические изменения при первичном гиперпаратиреозе. *Сахарный диабет*. 2020;23(5):459-66. doi:10.14341/DM12436.
5. Bibik EE, Dobrova EA, Ajnetdinova AR, et al. Metabolic features of young patients with primary hyperparathyroidism. Obesity and metabolism. 2021;18(3):236-44. (In Russ.) Бибик Е.Е., Добрева Е.А., Айнетдинова А.Р. и др. Метаболический профиль пациентов молодого возраста с первичным гиперпаратиреозом. Ожирение и метаболизм. 2021;18(3):236-44. doi:10.14341/omet12771.
6. Cvijovic G, Micic D, Kenderesi A, et al. The effect of parathyroidectomy on insulin sensitivity in patients with primary hyperparathyroidism — an never ending story? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015;123(6):336-41. doi:10.1055/s-0035-1549906.
7. Gianotti L, Piovesan A, Croce CG, et al. Interplay between serum osteocalcin and insulin sensitivity in primary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int*. 2011;88(3):231-7. doi:10.1007/s00223-010-9453-1.
8. Karras SN, Koufakis T, Tsekmedidou X, et al. Increased parathyroid hormone is associated with higher fasting glucose in individuals with normocalcemic primary hyperparathyroidism and prediabetes: A pilot study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;160:107985. doi:10.1016/j.diabres.2019.107985.
9. 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):3336-9. doi:10.2337/diabetes.54.11.3336.
10. 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.) Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Mirnaya S.S. и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(4):94-124. doi:10.14341/probl12801.
11. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2021;24(1S):1-148. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2021;24(1S):1-148. doi:10.14341/DM12802.
12. 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):104-12. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-12. doi:10.14341/DM2004116-17.
13. 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):581-9. doi:10.1007/s12020-013-0091-z.
14. Kanazawa I. Interaction between bone and glucose metabolism [Review]. *Endocr J*. 2017;64(11):1043-53. doi:10.1507/endocrj.EJ17-0323.
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):345-51. doi:10.1210/jc.2012-2906.
16. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(13):5266-70. doi:10.1073/pnas.0711119105.
17. Guedes JAC, Esteves J V, Morais MR, et al. Osteocalcin improves insulin resistance and inflammation in obese mice: Participation of white adipose tissue and bone. *Bone* [Internet]. 2018;115:68-82. doi:10.1016/j.bone.2017.1.020.
18. Wei J, Ferron M, Clarke CJ, et al. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation. *J Clin Invest* [Internet]. 2014;124(4):1781-93. doi:10.1172/JCI72323.
19. Bilotta FL, Arcidiacono B, Messineo S, et al. Insulin and osteocalcin: further evidence for a mutual cross-talk. *Endocrine* [Internet]. 2018;59(3):622-32. doi:10.1007/s12020-017-1396-0.
20. Liu J-M, Rosen CJ, Ducy P, et al. Regulation of Glucose Handling by the Skeleton: Insights From Mouse and Human Studies. *Diabetes*. 2016;65(11):3225-32. doi:10.2337/db16-0053.
21. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(2S):4-102. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(2S):4-102. doi:10.14341/DM12507.
22. 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):968-73. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02804.x.

ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, ОК — остеокальцин, ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз, ПТГ — паратгормон, РИ — референсный интервал, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СТх — С-концевой телопептид коллагена I типа.

Отношения и деятельность. 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.

Бибик Е. Е.* — н.с., врач-эндокринолог отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, ORCID: 0000-0001-5952-5846, Добрева Е. А. — к.м.н., в.н.с. отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, ORCID: 0000-0002-8916-7346, Еремкина А. К. — к.м.н., зав. отделением патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, ORCID: 0000-0001-6667-062X, Мокрышева Н. Г. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-9717-9742.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): bibik.ekaterina@endocrincentr.ru

Рукопись получена 19.01.2023 **Рецензия получена** 24.03.2023 **Принята к публикации** 12.04.2023

Relationships and Activities. The study was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation as part of the state task "Optimization of the Russian electronic register of patients with primary hyperparathyroidism" project number НИОКТР 121030100032-7.

Bibik E. E.* ORCID: 0000-0001-5952-5846, Dobрева E. A. ORCID: 0000-0002-8916-7346, Eremkina A. K. ORCID: 0000-0001-6667-062X, Mokrysheva N. G. ORCID: 0000-0002-9717-9742.

*Corresponding author: bibik.ekaterina@endocrincentr.ru

Received: 19.01.2023 **Revision Received:** 24.03.2023 **Accepted:** 12.04.2023