

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ДРУГИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ



© Е.Е. Бибик*, А.К. Еремкина, Ю.А. Крупинова, Н.В. Клементьева, Е.А. Добрева, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

В клинической картине первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), обусловленного опухолевой трансформацией околощитовидных желез (ОЩЖ), все чаще наблюдаются проявления метаболического синдрома, приводящие к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно клиническим исследованиям, у пациентов с ПГПТ, независимо от формы и степени тяжести основного заболевания, определяется повышенная частота сахарного диабета, инсулинорезистентности, ожирения, дислипидемии, гиперурикемии и других нарушений, значимо влияющих на продолжительность и качество жизни. Фундаментальные научные работы свидетельствуют о неклассических эффектах, которые паратгормон и кальций в повышенных концентрациях могут оказывать на жировую ткань, поджелудочную железу, желудочно-кишечный тракт, почки. Однако патогенетические механизмы формирования нарушений углеводного и других видов обмена при гиперфункции ОЩЖ остаются до конца не ясны ввиду отсутствия адекватных экспериментальных моделей и неоднородности выборок пациентов. Кроме того, неоднозначно влияние хирургического лечения ПГПТ на метаболические изменения. На сегодняшний день необходимо более глубокое изучение данной проблемы, что впоследствии может помочь в разработке оптимальных алгоритмов диагностики и лечения пациентов. В представленной обзорной статье освещены различные аспекты метаболических нарушений на фоне ПГПТ, а также рассмотрены потенциальные ключевые факторы их развития.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *первичный гиперпаратиреоз; паратгормон; гиперкальциемия; сахарный диабет; инсулинорезистентность; ожирение; дислипидемия; гиперурикемия*

IMPAIRED GLUCOSE METABOLISM AND OTHER METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

© Ekaterina E. Bibik*, Anna K. Eremkina, Julia A. Krupinova, Natalia V. Klementieva, Ekaterina A. Dobreva, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The clinical picture of primary hyperparathyroidism (PHPT) which caused by parathyroid neoplasms often includes metabolic syndrome leading to the development of cardiovascular diseases. According to clinical studies, an increased incidence of diabetes mellitus, insulin resistance, obesity, dyslipidemia, hyperuricemia and other disorders that significantly affect the life span and quality are observed in patients with PHPT regardless of the form and the severity of the underlying disease. Basic research shows the potential nonclassical effects of high levels of parathyroid hormone and calcium on adipose tissue, pancreas, gastrointestinal tract and kidneys. However, the pathogenetic mechanisms of impaired carbohydrate and other types of metabolism in patients with parathyroid hyperfunction remain unclear because of the lack of relevant experimental models and the heterogeneity of patient groups. Besides, the effect of surgery on metabolic abnormalities is also controversial. Nowadays a deeper understanding of this issue is required, which can subsequently help in the creation of optimal approach to diagnosis and treatment of patients. This review covers different aspects of metabolic disorders in patients with PHPT, as well as potential key factors of their development.

KEYWORDS: *primary hyperparathyroidism; parathyroid hormone; hypercalcemia; diabetes mellitus; insulin resistance; obesity; dyslipidemia; hyperuricemia*

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), обусловленный опухолевой трансформацией околощитовидных желез (ОЩЖ), — одна из самых распространенных эндокринопатий наряду с сахарным диабетом (СД) и заболеваниями щитовидной железы. Для него характерна гиперсекреция паратгормона (ПТГ) в сочетании с постоянно высоким уровнем кальция в сыворотке крови. Нарушения минерального обмена отражаются на различных системах организма и сопряжены с резким снижением качества жизни и повышенным риском преждевременной смерти пациентов.

В структуре смертности у больных ПГПТ первое место занимают сердечно-сосудистые заболевания, диагностируемые значимо чаще, чем в общей популяции, даже в случае мягкой формы ПГПТ. Многогранный спектр проявлений гиперфункции ОЩЖ расширяется за счет компонентов метаболического синдрома, участвующих в развитии кардиоваскулярных событий. Так, клинические исследования демонстрируют повышение частоты СД и инсулинорезистентности (ИР), ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии и других нарушений в когорте пациентов с ПГПТ.



НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Частота случаев СД при ПГПТ варьирует от 8 до 22%, при этом встречаемость нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушений гликемии натощак (НГН) достигает 25–40%, что выше их ожидаемой распространенности в общей популяции [1]. Наиболее крупное исследование по данной проблеме проведено группой Ljunghall S. и соавт., в результате которого при обследовании пациентов с ПГПТ ($n=441$; средний возраст $57,8\pm 12,9$ года) СД диагностировали в 8,2% случаев, что соответствует трехкратному превышению заболеваемости относительно контрольной группы (2,7%; $p<0,001$) [2]. Единственное пилотное исследование на российской выборке пациентов с ПГПТ ($n=109$), средний возраст которых составил 56 лет, показало наличие сопутствующего СД 2 типа (СД2) в 7,3% случаев, НГН — в 3%, НТГ — в 12%, что, однако, статистически значимо не превышало частоту данных нарушений в контрольной группе ($p>0,05$), сопоставимой по индексу массы тела (ИМТ) и возрасту (2,8% — СД, 2,9% — НГН и 8,8% — НТГ) [3]. Выявленные несоответствия могут быть обусловлены малочисленностью группы контроля во втором случае, использованием различных подходов к диагностике СД, а также методов статистического анализа данных.

Нарушения углеводного обмена диагностируются при ПГПТ различной степени тяжести [4]. По данным российского исследования выявлена тенденция к повышению частоты развития СД2 при манифестном ПГПТ до 8% по сравнению с больными мягкой формой (4%), у которых встречаемость диабета не отличалась от таковой в контрольной группе. Также при манифестном ПГПТ была намечена тенденция к повышению постпрандиальной гликемии относительно группы с более мягким течением заболевания и ее статистически значимая положительная корреляция с уровнем ПТГ [3].

Результаты исследований о риске развития ИР и отклонений гликемического профиля у пациентов с нормокальциемическим вариантом ПГПТ противоречивы [5, 6]. Proscorio M. и соавт. описывают сходную распространенность метаболического синдрома в целом, НТГ и артериальной гипертензии при нормокальциемическом и гиперкальциемическом ПГПТ, значимо превышающую их частоту в группе контроля [1].

В качестве ключевого звена формирования нарушений углеводного обмена при ПГПТ рассматривают ИР, механизмы развития которой продолжают изучаться. Tassone F. и соавт. показали, что, несмотря на повышенную секрецию инсулина, при ПГПТ имеет место снижение как базальной, так и активной чувствительности тканей к инсулину [7]. В одной из первых фундаментальных работ выявлено, что при хронической гиперкальциемии формируется эндогенная ИР, способствующая повышенной секреции инсулина для поддержания гомеостаза глюкозы в организме. Гиперинсулинемия закономерно способствует уменьшению количества инсулиновых рецепторов, тем самым усугубляя ИР. С другой стороны, инкубация островковых клеток поджелудочной железы животных моделей с очищенным ПТГ *in vitro* не нарушала глюкозоопосредованную секрецию инсулина [8].

Крупное исследование здоровых добровольцев ($n=1182$, женщины в возрасте $42,93\pm 9,98$ года,

мужчины — $39,47\pm 12,65$ года, соотношение 4:1) продемонстрировало значимую положительную корреляцию между уровнем кальция крови, гликемией натощак, а также ИР вне зависимости от пола. Вероятно, кальций способен влиять на периферическую чувствительность за счет снижения сродства гормона к его рецептору [9]. Однако не исключено, что в патогенезе нарушений углеводного обмена при ПГПТ может иметь место относительная гипоинсулинемия. В этой же работе у женщин представлена обратная корреляция между секреторной функцией β -клеток поджелудочной железы и кальциемией. Существующая на фоне гиперкальциемии избыточная активация кальций-чувствительного рецептора (CaSR) может приводить к нарушению толерантности к глюкозе вследствие уменьшения массы островков поджелудочной железы и гипоинсулинемии, а также отсутствия глюкозоопосредованного подавления секреции глюкагона [10].

Положительная корреляция между снижением чувствительности тканей к инсулину и уровнем сывороточного кальция в большинстве исследований выявлена при использовании косвенных методов расчета ИР (индексы HOMA-IR, QUICKI, Matsuda и др.). Тем не менее полученные данные о роли гиперкальциемии в патогенезе нарушений углеводного обмена согласуются с результатами шведского исследования, проведенного в популяции здоровых пожилых людей без патологии ОЦЖ ($n=961$, средний возраст 70 лет) на основе зугликемического гиперинсулинемического клэмп-метода, являющегося золотым стандартом оценки ИР. Авторы выявили значимую взаимосвязь между увеличением уровня кальция крови и уменьшением чувствительности к инсулину [11]. В другой работе при анализе здоровых лиц среднего возраста ($n=881$, 38 ± 1 года) корреляции между уровнем кальциемии и ИР не определялось, но продемонстрирована отрицательная связь уровня сывороточного фосфора с показателями гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой и положительная — с чувствительностью к инсулину независимо от пола, возраста, процентного содержания жировой ткани [12]. В более раннем исследовании Harter H. и соавт. на животных моделях при развитии гипофосфатемии отмечено усиление глюкозостимулированного высвобождения инсулина, а гиперкальциемия вызвала усиленное высвобождение инсулина в ответ на введение толбутамида. Достоверно судить о том, является ли гипофосфатемия причиной или следствием снижения чувствительности к инсулину, пока не представляется возможным [13].

Уровень ПТГ тоже рассматривается в качестве независимой детерминанты, определяющей развитие ИР. В поддержку данной гипотезы выступают результаты исследований, при которых нарушение метаболизма глюкозы и превышение общепопуляционных показателей распространенности СД регистрировались у пациентов с наиболее высокими значениями ПТГ сыворотки [14]. В работе Chang и соавт. показано, что ПТГ-опосредованная активация аденилатциклазного пути приводит к подавлению инсулинового сигнального пути в дифференцированных в адипогенном направлении мышечных клетках линии 3T3-L1. Данный процесс обусловлен фосфорилированием инсулинового рецептора (IRS-1), что ассоциировано со снижением

чувствительности транспортера глюкозы GLUT4 на мембране клеток мышечной и жировой тканей [15]. Эти результаты согласуются с данными других фундаментальных работ, подтверждающих непосредственное влияние ПТГ на гомеостаз глюкозы. Введение рекомбинантного ПТГ 1–34 вызвало двухфазный ответ в клетках остеосарком у крыс UMR 106-01: инсулин-опосредованное поглощение глюкозы увеличивалось в течение 1 ч после инъекции препарата, но уже через 16 ч оно значимо подавлялось [16]. Сходные результаты получены Reusch и соавт., продемонстрировавшими снижение инсулинстимулированного поглощения глюкозы адипоцитами крыс в течение 1 ч после введения рекомбинантного ПТГ [17].

Не исключается влияние на углеводный обмен и продуктов костного метаболизма. Остеокальцин (ОК) может регулировать экспрессию гена адипонектина в адипоцитах, повышая чувствительность инсулинзависимых тканей. На животных моделях подтверждено его влияние на метаболизм углеводов и распределение жировой массы [18]. Уменьшение концентрации ОК ассоциировано с увеличением отложения висцерального жира, НТГ и снижением секреции инсулина [19]. В исследовании Gianotti L. и соавт. было продемонстрировано, что у пациентов с ПГПТ ($n=219$, $59,1\pm 13,2$ года) ОК отрицательно коррелирует с глюкозой натощак и положительно — с индексом HOMA2-S%. Его уровень не различался в подгруппах пациентов с отсутствием отклонений показателей глюкозы и НТГ, но был значимо снижен в подгруппе больных с сопутствующим СД. После проведения паратиреоидэктомии (ПТЭ) снижение уровня ОК не отражалось на значении индекса HOMA2-S%, что, вероятно, говорит о его второстепенной роли в регуляции чувствительности тканей к инсулину [20]. Mendonça M.L. и соавт. сравнили пациентов с ПГПТ ($n=18$), средний возраст которых составлял $51,1\pm 11,3$ года, и группу здорового контроля, показав статистически значимо более высокий уровень ОК и тенденцию к повышению инсулина сыворотки и индекса HOMA-IR при патологии ОЩЖ в отсутствие различий групп по показателю глюкозы плазмы натощак. Значимой корреляции ОК с перечисленными параметрами углеводного обмена не выявлено [21].

Многочисленные исследования по оценке динамики показателей углеводного обмена после радикального хирургического лечения ПГПТ на различных выборках пациентов противоречивы [2, 22]. В ранее упомянутой работе Ljunghall и соавт. после ПТЭ наблюдалось ухудшение толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину, несмотря на сопоставимые значения гликемии натощак и гликированного гемоглобина в до- и послеоперационном периодах [2]. Bhadada S. и соавт. также не подтвердили эффективность ПТЭ в отношении ИР у лиц без сопутствующего СД и семейного анамнеза заболевания ($n=10$, $32,4\pm 11,4$ года) [23]. В исследовании шведской популяции ($n=323$, средний возраст женщин 69 лет, мужчин — 62 года), в которой отсутствовало улучшение гликемического профиля в послеоперационном периоде, наличие СД коррелировало со снижением относительной выживаемости пациентов с ПГПТ, перенесших ПТЭ, по сравнению с общей популяцией [24]. Напротив, Kautzky-Willer A. и соавт. выявили статистически значимое повышение чувствительности к инсулину и снижение стимулированного выброса инсулина у лиц 50 ± 5 лет ($n=16$) после ради-

кального хирургического лечения, хотя значимых изменений самих показателей гликемии не наблюдалось [25]. Cvijovic G. и соавт., используя эугликемический гиперинсулинемический клэмп, продемонстрировали значительное повышение чувствительности к инсулину через 3 мес после ПТЭ. Однако различия как в параметрах инсулиновой секреции при сравнении показателей до- и послеоперационного периодов, так и при сравнении пациентов с ПГПТ ($n=44$, средний возраст $57,41\pm 8,67$ года) и здорового контроля не выявлены [26]. Схожие результаты были получены ранее в аналогичном исследовании ($n=8$, возраст участников 47 ± 5 лет) с использованием гипергликемического клэмп-теста, позволяющего оценить фазовую секрецию инсулина [27].

Актуальным остается вопрос о возможной дисфункции инкретиновой системы и ее влиянии на углеводный обмен при ПГПТ. В первом пилотном исследовании Antonopoulou V. и соавт. изучалась секреция глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и гастроинтестинального пептида (ГИП) в ходе перорального глюкозотолерантного теста у 14 пациентов в возрасте $52,93\pm 9,96$ года с бессимптомным ПГПТ и нормогликемией до проведения ПТЭ и через 1,5–2 мес после. Получено статистически значимое повышение концентрации ГПП-1 после хирургического лечения. Тем не менее корреляции параметров фосфорно-кальциевого обмена и инкретинов выявлено не было [28].

Опубликовано несколько исследований, демонстрирующих повышение частоты ИР и нарушений углеводного обмена у пациентов с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) по сравнению с их здоровыми родственниками, не имеющими мутации *MEN1*. Наличие гиперкальциемии вследствие гиперпаратиреоза у этих пациентов было значимо ассоциировано с развитием СД или НТГ [29]. По данным van Wijk J.P.H. и соавт., напротив, степень выраженности ИР не зависит от наличия ПГПТ, энтеропанкреатических образований и других гормонпродуцирующих опухолей при МЭН-1 синдроме [30].

НАРУШЕНИЯ ЖИРОВОГО ОБМЕНА

ПГПТ может служить дополнительным фактором риска развития ожирения, что основано на положительной связи повышенного уровня ПТГ с массой тела, региональной и общей жировой массой, процентным содержанием жира в организме [31].

Метаанализ 17 исследований подтвердил, что масса тела пациентов с ПГПТ в среднем на 3,34 кг выше, чем у пациентов группы контроля без патологии ОЩЖ. Большинство оцениваемых работ проведено на малочисленных группах, и выявленные в них изменения массы тела не достигали уровня значимости, но благодаря метаанализу были зафиксированы [32].

В российском исследовании пациентов с впервые выявленным ПГПТ ($n=220$, средний возраст 58 лет) увеличение массы тела наблюдалось лишь в 8% случаев (в среднем на $6,1\pm 3,1$ кг), а в 25% случаев было отмечено ее снижение. Динамика массы тела находилась в зависимости от тяжести патологии ОЩЖ, характеризующейся показателями ПТГ и ионизированного кальция. У пациентов с мягкой формой ПГПТ увеличение массы тела на фоне развития

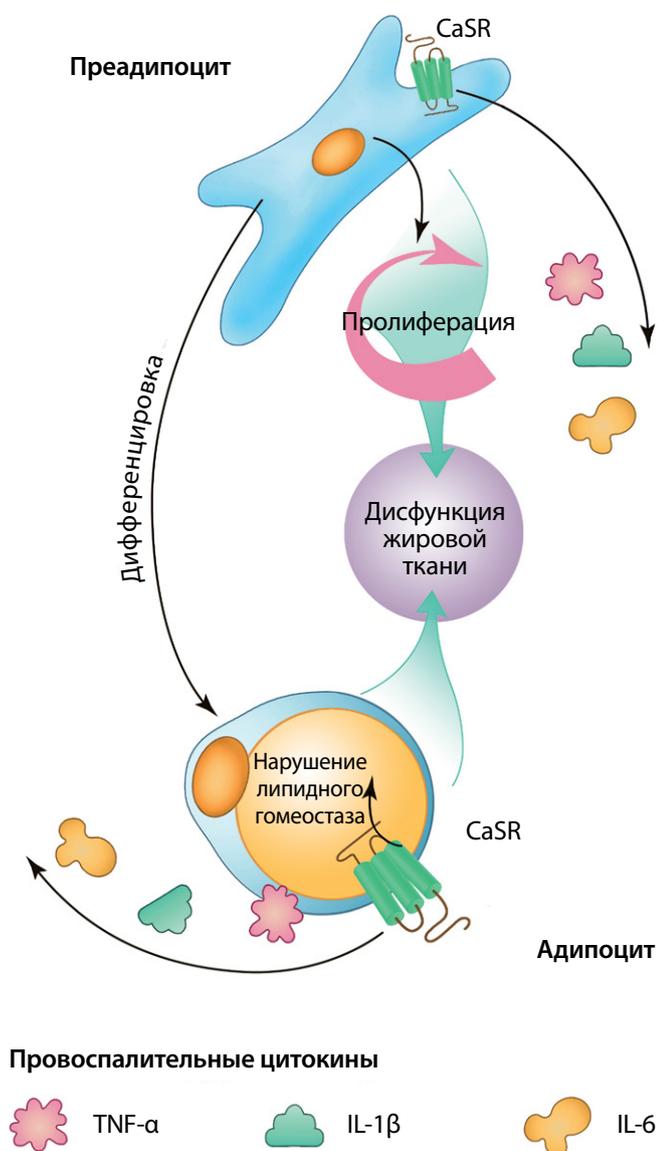


Рис. 1. Развитие воспалительной реакции в жировой ткани при активации CaSR.
 TNF- α — фактор некроза опухоли α ; IL-1 β — интерлейкин-1 β ;
 IL-6 — интерлейкин-6

заболевания было зафиксировано в 15% случаев, а при манифестной форме — в 8% случаев. 1/3 пациентов с наиболее тяжелым течением ПГПТ (ПТГ более 500 пг/мл, кальций ионизированный более 1,3 ммоль/л) продемонстрировали снижение массы тела. Причиной несоответствия полученных данных результатам зарубежных исследований могло послужить недостаточное выявление мягких форм ПГПТ среди российских пациентов [33].

В настоящее время изучаются механизмы формирования выявленных изменений. Одна из ключевых ролей отводится гиперкальциемии. Увеличение концентрации кальция в адипоцитах активирует фосфодиэстеразу 3В, опосредующую антилипидное действие инсулина, снижает АТФ-зависимую чувствительность рецепторов жировой ткани к инсулину и тормозит процесс липолиза под действием катехоламинов, что в конечном итоге приводит к ИР [34]. ПТГ, вероятно, способен оказывать непосредственное действие на дифференцировку адипоцитов, имеющих с остеобластами общие клетки-предшественники [35].

Имеются данные о том, что активация CaSR в висцеральной жировой ткани связана с повышенной пролиферацией клеток-предшественников и активной дифференцировкой адипоцитов. Кроме того, воздействие на жировые клетки активаторов CaSR *in vitro* повышает экспрессию и секрецию провоспалительных цитокинов (рис. 1). Развитие воспалительной реакции способствует дисфункции белой жировой ткани и формированию ИР [36]. В работе Christensen M.H.E. и соавт. при ПГПТ зафиксировано изменение экспрессии 608 различных генов в жировой ткани, участвующих в иммунных реакциях и метаболических процессах, что может приводить к дисфункции жировой ткани и высвобождению патогенных факторов, повышающих риск сердечно-сосудистых заболеваний [37].

Delfini E. и соавт. обнаружили более высокий уровень лептина среди больных с ПГПТ ($n=67$, $57,9 \pm 12,2$ года) по сравнению с контролем, в том числе при наличии метаболического синдрома. Показатель адипонектина был значимо ниже только у пациентов с ПГПТ и метаболическим синдромом и имел отрицательную корреляцию с окружностью талии и уровнем гликемии натощак [38]. Matsunuma A. и соавт. продемонстрировали значимое повышение ПТГ у мышей с ожирением и недостаточностью лептина (ob/ob) при экзогенном введении лептина [39]. При морбидном ожирении выявлена значимая положительная корреляция между ПТГ и лептином, который, наряду с кальцием, оказывает наибольшее влияние на уровень гормона-регулятора минерального обмена [40]. Обнаружены рецепторы к лептину в главных клетках аденом, гиперплазированных и нормальных ОЦЖ, а также установлено активное поглощение адипокина в культивируемых клетках ОЦЖ и повышение секреции ПТГ в ответ на его введение [41]. Последствия длительной гиперлептинемии остаются неизвестными, однако результаты позволяют предположить связь ожирения с патологией ОЦЖ и вероятность развития ПГПТ при избыточном весе.

Имеются данные, что компонент инкретиновой системы грелин, стимулирующий центр голода, экспрессируется не локально в клетках дна желудка и проксимальной части тонкой кишки, а повсеместно, включая ОЦЖ [42]. Это позволяет предположить участие грелина в ауто- и паракринной регуляции паратироцитов. Не исключается непосредственная секреция данного гормона ОЦЖ в кровоток с формированием пищевого поведения. В то же время возникающие на фоне инъекции ПТГ 1–34 гастропарез, тошнота, запоры могут быть обусловлены снижением секреции грелина и уменьшением моторики желудочно-кишечного тракта вследствие транзиторной гиперкальциемии [43]. Вполне вероятно, подобный механизм активируется при тяжелой форме ПГПТ с выраженной гиперкальциемией, что приводит к анорексии и, как следствие, снижению массы тела пациентов.

Избыточная масса тела может влиять и на сроки манифестации ПГПТ. По данным работы Adam M.A. и соавт., морбидное ожирение ($ИМТ \geq 35$ кг/м²) сопровождается более высокими показателями ПТГ как до, так и после ПТЭ, а само заболевание протекает с частым развитием депрессивных расстройств, миопатии, выраженной общей слабости. У пациентов с ожирением значительно больше масса удаленных ОЦЖ, что, возможно, обусловлено паракринным действием лептина, влиянием избыточной концентрации инсулина или инсулиноподобного

фактора роста 1 [44]. Наличие ожирения у больного ПГПТ ассоциировано не только с более длительным проведением ПТЭ, но и повышенным риском рецидива и повторного хирургического вмешательства вследствие большей встречаемости множественной аденоматозной трансформации небольших по размеру ОЦЖ [45].

С другой стороны, Hedesan O.C. и соавт. показали, что воздействие ПТГ на первично дифференцированные *in vitro* подкожные адипоциты человека вызывает повышенную митохондриальную активность и запускает процесс термогенеза. ПТГ активирует гормончувствительную липазу и тем самым стимулирует липолиз, способствующий наблюдаемым термогенным реакциям [46]. Не Y. и соавт. определили участие ПТГ в превращении белой жировой ткани в бурую при ПГПТ, что приводит к увеличению расхода энергии, снижению содержания жировой и общей массы тела, а также снижению уровня гликемии натощак. Кроме того, они обследовали пациентов с ПГПТ (n=496, медиана возраста 54 года (46; 61,5)) и продемонстрировали корреляцию более высоких уровней интактного ПТГ с более низкой массой тела независимо от функции почек, концентрации кальция и фосфора в крови. У больных ПГПТ также наблюдалась повышенная активность бурой жировой ткани по сравнению с контрольной группой [47].

При ПГПТ различной степени тяжести частота развития дислипидемии (повышение уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ)), в том числе в рамках метаболического синдрома, выше, чем у лиц без патологии ОЦЖ [1]. Нарушение метаболизма липидов может быть следствием ингибирования липопротеинлипазы — ключевого фермента в постпеченочном выведении из кровообращения ЛПНП и ТГ на фоне хронического повышения ПТГ в крови [48]. Снижение активности липопротеинлипазы подтверждается через 24 ч после введения ПТГ в культуру адипоцитов, полученных из клеточной линии 3T3-L1 [49].

В исследовании российской популяции наиболее сильное влияние на развитие проатерогенных изменений липидного спектра крови на фоне ПГПТ отмечено со стороны состояния фильтрационной функции почек. На фоне снижения скорости клубочковой фильтрации до 60–90 мл/мин/1,73 м² отмечалось статистически значимое повышение уровня общего холестерина и ТГ. Роль ПГПТ в формировании выявленных нарушений проявлялась в умеренной связи гиперкальциемии и концентрации ТГ сыворотки. Также у всех пациентов, независимо от ИМТ, выявлена умеренная корреляция индекса атерогенности со скоростью клубочковой фильтрации [33].

У пациентов с мягкой формой и нормокальциемическим ПГПТ, так же, как и при гиперкальциемическом варианте, отмечаются отклонения липидного профиля крови, однако при последнем зафиксировано более выраженное повышение ЛПНП [50, 51].

В настоящее время преимущества ПТЭ в коррекции липидного профиля остаются спорными [3, 52, 53]. После ПТЭ у пациентов как с нормокальциемическим, так и с гиперкальциемическим вариантами заболевания снижались артериальное давление, уровень общего холестерина сыворотки и показатель НОМА-IR [52]. Hagstrom E. и соавт. продемонстрировали эффективную коррекцию проатерогенной дислипидемии после хирургического лечения при малосимптомном ПГПТ у лиц в возрасте

66±5,8 года (n=49) [50]. Вместе с тем, по данным рандомизированного контролируемого исследования с 5-летним наблюдением в группе, подвергшейся ПТЭ (n=61, медиана возраста на момент включения 61,3 года (57,1; 66,5)), наблюдался более высокий уровень витамина D, в то время как все остальные метаболические параметры оставались неизменными по сравнению с группой, получавшей консервативную терапию [53].

НАРУШЕНИЯ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА

Хроническое повышение мочевой кислоты в крови может приводить к неблагоприятным последствиям, а именно к развитию подагры, нефролитиаза и уратной нефропатии. Гиперурикемия также тесно связана с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, сопутствуя таким нарушениям, как ИР, артериальная гипертензия, дислипидемия и висцеральное ожирение.

По результатам метаанализа, для пациентов с ПГПТ характерны более высокие показатели мочевой кислоты крови относительно здоровых добровольцев, с разницей около 65 мкмоль/л [54]. В общей популяции уровень ПТГ также положительно коррелирует с уровнем мочевой кислоты [55].

Патофизиологические механизмы вторичных нарушений пуринового обмена при ПГПТ до конца не изучены. Одной из причин считается снижение экскреции солей мочевой кислоты на фоне повышенного ПТГ, который ингибирует работу уратного транспортера ABCG2 и натрий-водородного обменника NHE3 в почках [56, 57]. Другой возможный механизм связан с гиперкальциемией, которая вызывает осмотический диурез и уменьшение экстраваascularного объема жидкости, что способствует реабсорбции мочевой кислоты в почечных канальцах [58].

По данным Christensson T. и соавт., у больных ПГПТ (n=41) гиперурикемия в дооперационном периоде была ассоциирована только с гиперкальциемией, а после проведения ПТЭ взаимосвязи показателей пуринового и минерального обмена не обнаружено [59]. Исследование российской популяции больных ПГПТ (n=192) в возрасте 58,5±12,5 года не выявило статистически значимого повышения мочевой кислоты в крови относительно группы контроля без патологии ОЦЖ. Наибольшее влияние на ее уровень оказывала скорость клубочковой фильтрации, что подтверждается более частой гиперурикемией у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Статистически значимая корреляция уровня мочевой кислоты с показателями ПТГ и кальция крови также продемонстрирована на общей группе пациентов [33].

Вероятно, развитию гиперурикемии при ПГПТ может способствовать повышение уровня промежуточного продукта метаболизма витамина D — 1,25-дигидроксивитамина D — за счет активации 25-гидроксивитамина D под действием избыточного ПТГ. Yoneda M. и соавт. у пациентов с идиопатическим гипопаратиреозом обнаружили значительное увеличение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови на фоне лечения активными метаболитами витамина D, тогда как инфузия препарата кальция не влияла на уровень мочевой кислоты крови и ее экскрецию с мочой [60].

Гиперурикемия при ПГПТ, как и при других причинах вторичного повышения мочевой кислоты, может быть скорректирована при лечении основного заболевания. Ряд исследований показал положительную динамику биохимических параметров после эффективной ПТЭ [24, 54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что в настоящее время метаболические нарушения, такие как СД, ИР, ожирение, дислипидемия и гиперурикемия, все чаще обнаруживаются у пациентов с ПГПТ, проведенные ранее клинические и фундаментальные исследования достаточно разрозненны и не дают ответа на вопрос, что именно лежит в основе развития патологии углеводного, жирового или пуринового обмена на фоне гиперфункции ОЩЖ. Данные о вкладе повышенной секреции ПТГ и гиперкальциемии противоречивы, особенно в отношении обратимости или положительной динамики нарушений обмена веществ после радикального лечения основного заболевания. Современные клинические исследования немногочисленны и в основном проводятся на неоднородных выборках пациентов, что не позволяет устанавливать четкие взаимосвязи. Большинство фундаментальных работ датированы прошлым веком и выполнены при наличии целого ряда технических ограничений, а существующие ныне экспериментальные системы представлены

моделями животного происхождения либо клетками человека, полученными от разных доноров. В нашей стране научные публикации, посвященные проблеме нарушений углеводного обмена при ПГПТ, единичны. Таким образом, патогенетические механизмы метаболических изменений при ПГПТ требуют дальнейшего изучения с созданием адекватных модельных систем. Современные методы биологии, такие как репрограммирование клеток и геномное редактирование, могут предоставить новые возможности не только для изучения фундаментальных основ патологии, но и для практического применения в рамках разработки оптимальных алгоритмов диагностики и лечения пациентов с опухолями ОЩЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке РНФ в рамках проекта 20-75-10141.

Участие авторов. Бибик Е.Е. — сбор материалов, написание текста; Еремкина А.К. — написание и проверка текста; Крупинова Ю.А. — сбор и обработка материалов; Клементьева Н.В., Добрева Е.А. — написание текста, подготовка статьи к публикации; Мокрышева Н.Г. — анализ данных, проверка текста и внесение изменений. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. 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>
2. Ljunghall S, Palmer M, Akerstrom G, Wide L. Diabetes mellitus, glucose tolerance and insulin response to glucose in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Eur J Clin Invest*. 1983;13(5):373-377. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1983.tb00116.x>
3. 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>
4. Procopio M, Borretta G. Derangement of glucose metabolism in hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(11):1136-1142. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03345264>
5. Tassone F, Maccario M, Gianotti L, et al. Insulin sensitivity in normocalcaemic primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2013;44(3):812-814. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0059-z>
6. Temizkan S, Kocak O, Aydin K, et al. Normocalcaemic hyperparathyroidism and insulin resistance. *Endocr Pract*. 2015;21(1):23-29. doi: <https://doi.org/10.4158/EP14195.OR>
7. 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>
8. 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>
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):3336-3339. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.11.3336>
10. 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>
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. 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>
13. Harter HR, Santiago J V, Rutherford WE, et al. The relative roles of calcium, phosphorus, and parathyroid hormone in glucose- and tolbutamide-mediated insulin release. *J Clin Invest*. 1976;58(2):359-367. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI108480>
14. 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>
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. Thomas DM, Rogers SD, Sleeman MW, et al. Modulation of glucose transport by parathyroid hormone and insulin in UMR 106-01, a clonal rat osteogenic sarcoma cell line. *J Mol Endocrinol*. 1995;14(2):263-275. doi: <https://doi.org/10.1677/jme.0.0140263>
17. Reusch JE, Begum N, Sussman KE, Drizin 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>
18. 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>
19. 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>

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. 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)
22. Putnam R, Dhibar DP, Varshney S, et al. Effect of curative parathyroidectomy on insulin resistance. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(6):784-789. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.192916>
23. Bhadada SK, Bhansali A, Shah VN, Rao DS. Changes in serum leptin and adiponectin concentrations and insulin resistance after curative parathyroidectomy in moderate to severe primary hyperparathyroidism. *Singapore Med J.* 2011;52(12):890-893.
24. Bergenfelz A, Bladstrom A, Their M, et al. Serum levels of uric acid and diabetes mellitus influence survival after surgery for primary hyperparathyroidism: a prospective cohort study. *World J Surg.* 2007;31(7):1392-1393. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9091-6>
25. Kautzky-Willer A, Pacini G, Niederle B, et al. Insulin secretion, insulin sensitivity and hepatic insulin extraction in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;37(2):147-155. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb02299.x>
26. Cvijovic G, Micic D, Kendereski A, et al. The effect of parathyroidectomy on insulin sensitivity in patients with primary hyperparathyroidism — an never ending story? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2015;123(6):336-341. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549906>
27. Prager R, Scherthaner G, Niederle B, Roka R. Evaluation of glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in patients with primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Calcif Tissue Int.* 1990;46(1):1-4. doi: <https://doi.org/10.1007/bf02555816>
28. Antonopoulou V, Karras SN, Koufakis T, et al. Rising Glucagon-Like Peptide 1 Concentrations After Parathyroidectomy in Patients With Primary Hyperparathyroidism. *J Surg Res.* 2020;245:22-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.07.019>
29. McCallum RW, Parameswaran V, Burgess JR. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) is associated with an increased prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting glucose. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(2):163-168. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02563.x>
30. 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>
31. Grey AB, Evans MC, Stapleton JP, Reid IR. Body weight and bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med.* 1994;121(10):745-749. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-10-199411150-00003>
32. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1525-1530. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1891>
33. Мокрышева Н.Г. *Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: Дис. ... док. мед. наук. — М., 2011. [Mokrysheva NG. Pervichnyi giperparatireoz. Epidemiologiya, klinika, sovremennye principy diagnostiki i lecheniya. [dissertation]. M., 2011. (In Russ.)].* Доступно по: <https://dlib.rsl.ru/01005084680>
34. McCarty MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses.* 2003;61(5-6):535-542. doi: [https://doi.org/10.1016/s0306-9877\(03\)00227-5](https://doi.org/10.1016/s0306-9877(03)00227-5)
35. Fan Y, Hanai J-I, Le PT, et al. Parathyroid Hormone Directs Bone Marrow Mesenchymal Cell Fate. *Cell Metab.* 2017;25(3):661-672. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.01.001>
36. Bravo-Sagua R, Mattar P, Díaz X, et al. Calcium Sensing Receptor as a Novel Mediator of Adipose Tissue Dysfunction: Mechanisms and Potential Clinical Implications. *Front Physiol.* 2016;7:395. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00395>
37. Christensen MHE, Dankel SN, Nordbø Y, et al. Primary Hyperparathyroidism Influences the Expression of Inflammatory and Metabolic Genes in Adipose Tissue. *Oresic M, ed. PLoS One.* 2011;6(6):e20481. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020481>
38. Delfini E, Petramala L, Caliumi C, et al. Circulating leptin and adiponectin levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Metabolism.* 2007;56(1):30-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.08.019>
39. Matsunuma A, Horiuchi N. Leptin attenuates gene expression for renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in mice via the long form of the leptin receptor. *Arch Biochem Biophys.* 2007;463(1):118-127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2007.02.031>
40. 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>
41. Hoang D, Broer N, Sosa JA, et al. Leptin Is Produced by Parathyroid Glands and Stimulates Parathyroid Hormone Secretion. *Ann Surg.* 2017;266(6):1075-1083. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002004>
42. Raghay K, Garcia-Caballero T, Nogueiras R, et al. Ghrelin localization in rat and human thyroid and parathyroid glands and tumours. *Histochem Cell Biol.* 2006;125(3):239-246. doi: <https://doi.org/10.1007/s00418-005-0044-6>
43. Yamamoto K, Isogai Y, Ishida T, Hagihara K. Enhancement of ghrelin-signaling-To attenuates teriparatide-induced pica in rats. *J Pharmacol Sci.* 2018;137(2):137-145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.05.003>
44. Adam MA, Untch BR, Danko ME, et al. Severe obesity is associated with symptomatic presentation, higher parathyroid hormone levels, and increased gland weight in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4917-4924. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0666>
45. Kuo LE, Wachtel H, Fraker D, Kelz R. Reoperative parathyroidectomy: who is at risk and what is the risk? *J Surg Res.* 2014;191(2):256-261. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.05.073>
46. Hedesan OC, Fenzl A, Digruher A, et al. Parathyroid hormone induces a browning program in human white adipocytes. *Int J Obes (Lond).* 2019;43(6):1319-1324. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0266-z>
47. He Y, Liu R-X, Zhu M-T, et al. The browning of white adipose tissue and body weight loss in primary hyperparathyroidism. *EBioMedicine.* 2019;40:56-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.11.057>
48. 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>
49. Querfeld U, Hoffmann MM, Klaus G, et al. Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(10):2158-2164.
50. Hagstrom E, Lundgren E, Lithell H, et al. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(2):253-260. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.2001.01468.x>
51. Hagstrom E, Lundgren E, Rastad J, Hellman P. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(1):33-39. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02173>
52. Beysel S, Caliskan M, Kizilgul M, et al. Parathyroidectomy improves cardiovascular risk factors in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):106. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1093-4>
53. Godang K, Lundstam K, Mollerup C, et al. The effect of surgery on fat mass, lipid and glucose metabolism in mild primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect.* 2018;7(8):941-948. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0259>
54. 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>
55. 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>

56. 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>
57. 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>
58. 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>
59. Christensson T. Serum urate in subjects with hypercalcaemic hyperparathyroidism. *Clin Chim Acta.* 1977;80(3):529-533. doi: [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(77\)90147-4](https://doi.org/10.1016/0009-8981(77)90147-4)
60. Yoneda M, Takatsuki K, Tomita A. [Parathyroid function and uric acid metabolism]. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi.* 1983;59(11):1738-1751. doi: https://doi.org/10.1507/endocrine1927.59.11_1738

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/0000-0001-5952-5846>; eLibrary SPIN: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@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

Крупина Юлия Александровна [Julia A. Krupinova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7963-5022>; eLibrary SPIN: 6279-8247; e-mail: j.krupinova@gmail.com

Клементьева Наталия Владимировна, к.б.н. [Natalia V. Klementieva, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2742-372X>; eLibrary SPIN: 5318-3774; e-mail: nvklementieva@gmail.com

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: dobrevae@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Бибик Е.Е., Еремкина А.К., Крупина Ю.А., Добрева Е.А., Мокрышева Н.Г. Нарушения углеводного обмена и другие метаболические изменения при первичном гиперпаратиреозе // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 459–466. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12436>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bibik EE, Eremkina AK, Krupinova JA, Dobрева EA, Mokrysheva NG. Impaired glucose metabolism and other metabolic disorders in patients with primary hyperparathyroidism. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(5):459-466. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12436>