

Нарушения углеводного и жирового обмена при первичном гиперпаратиреозе

И.В. Вороненко¹, Н.Г. Мокрышева², Л.Я. Рожинская², А.Л. Сыркин¹

¹Кафедра профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ ММА имени И.М. Сеченова
(зав. кафедрой – проф. А.Л. Сыркин)

²ФГУ Эндокринологический научный центр
(директор – академик РАН и РАМН, проф. И.И. Дедов)

В последнее время врачам разных специальностей все чаще приходится встречаться с таким эндокринным заболеванием как первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ). В основном это связано с улучшением диагностики, обусловленным широким распространением скринингового исследования кальция в рамках биохимического анализа крови, а также благодаря возросшему вниманию к диагностике и лечению остеопороза. Поэтому стали чаще выявляться малосимптомные и бессимптомные формы ПГПТ, не сопровождающиеся классической высокой гиперкальциемией, тяжелым поражением костей, образованием камней в почках, поражением

нейромышечного аппарата, развитием язвенной болезни. Частое выявление малосимптомных форм вызвало споры о необходимости проведения всем пациентам паратиреоидэктомии и выработки критериев отбора пациентов для оперативного и консервативного лечения [13].

Исследования показали, что смертность среди пациентов с ПГПТ выше, чем в популяции, и основной причиной такой высокой смертности являются сердечно-сосудистые заболевания, риск развития которых повышен у больных с ПГПТ, в том числе и при малосимптомном гиперпаратиреозе [24, 49]. В связи с высоким риском смерти пациентов с ПГПТ

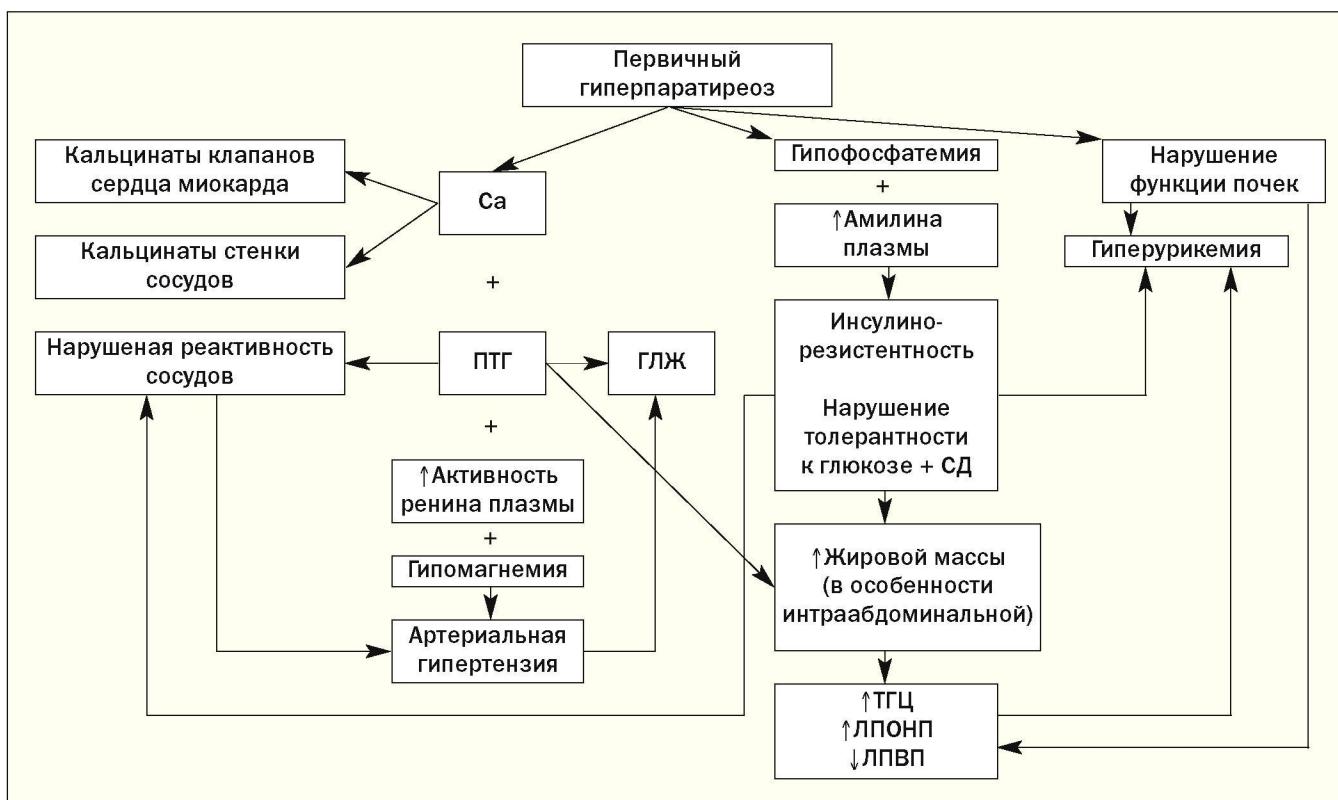


Рис. 1. Возможные механизмы, объясняющие высокий риск поражения сосудов при первичном гиперпаратиреозе [13].

Са – уровень кальция плазмы, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, СД – сахарный диабет, ТГЦ – триглицериды, ЛПОНП – липопroteины очень низкой плотности, ЛПВП – липопroteины высокой плотности

актуален поиск возможных причин и механизмов развития патологии сердца и сосудов у больных с заболеванием паразитовидных желез. Рядом исследователей были отмечены структурные и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы, по-видимому, связанные непосредственно с повышенным уровнем паратгормона или нарушением фосфорокальциевого обмена, как то: гипертрофия и нарушение диастолической функции левого желудочка, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз сонных артерий, повышение уровня АД, нарушения ритма и проводимости [8, 12, 16, 27, 35].

В последнее время все больше стали обращать внимание на различные метаболические нарушения у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: на большую частоту развития в этой группе пациентов сахарного диабета (СД), нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) [29, 38], ожирения или повышенной массы тела [5], дислипидемии [18, 21, 22, 32, 47], гиперурикемии [50] – одновременно и взаимосвязанных между собой, и являющихся в отдельности факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Возможный механизм взаимосвязи между отдельными метаболическими нарушениями и патологией сердечно-сосудистой системы, представленных на рис. 1.

В нашем обзоре мы хотели бы поподробнее остановиться именно на метаболических нарушениях, ассоциированных с ПГПТ.

Толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину

По данным литературы, нарушение метabolизма глюкозы выявляется при всех формах гиперпаратиреоза [39]. Как при первичном, так и при вторичном гиперпаратиреозе, несмотря на различные клинические и патофизиологические особенности этих заболеваний, избыток паратгормона может привести к нарушению секреции инсулина и снижению чувствительности к инсулину. При ПГПТ, согласно имеющимся в настоящее время данным, это проявляется большей частотой развития сахарного диабета 2 типа и НТГ. Как известно, инсулинорезистентность сопряжена с нарушением синтеза оксида азота и повышением активности симпатической нервной системы, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и увеличению суммарного риска сердечно-сосудистой заболеваемости [42].

Частота выявления нарушений углеводного обмена у пациентов с ПГПТ исследовалась рядом научных групп [31, 44]. В исследовании, проведенном W.H. Taylor и соавт. [44], сахарный диабет был обнаружен у 7,8% пациентов с ПГПТ, у 5,9% – ранее не выявлялся (общее количество пациентов составило 205 человек), что значительно превышало распространенность сахарного диабета среди 200 пациентов без ПГПТ, составивших группу контроля (3%, $p<0,05$). Группы были сопоставимы по возрасту, полу и индексу массы тела (ИМТ).

В ретроспективном исследовании [31], включившем данные 441 пациента с ПГПТ, у неоперированых больных сахарный диабет был обнаружен в 8,2%

случаев, что в три раза превышало заболеваемость сахарным диабетом в контрольной группе без ПГПТ.

M. Procorio и соавт. [38] обследовали группу пациентов с ПГПТ без ранее выявленного сахарного диабета в анамнезе ($n=59$) и группу контроля ($n=60$), проведя им оральный глюкозотolerантный тест (ОГТТ). Была продемонстрирована высокая распространенность нарушения толерантности к глюкозе среди пациентов с ПГПТ (40,7% 95%ДИ 27,8–53,6), по сравнению с группой контроля (25%, 95%ДИ 13,7–36,3). Также в первой группе отмечалась высокая частота недиагностированного ранее сахарного диабета (15,3% 95%ДИ 5,8–24,7 против 5,0% 95%ДИ 0–10,7, соответственно).

Попытка определения роли метаболических нарушений и других факторов риска развития сахарного диабета в патогенезе нарушения углеводного обмена у пациентов с ПГПТ, была предпринята W.H. Taylor и соавт. в 1997 году [29]. У пациентов с ПГПТ без дополнительных факторов риска сахарного диабета и группы контроля, сходной по возрасту и ИМТ анализировалась чувствительность клеток к инсулину и функция бета-клеток. На фоне постоянной инфузии глюкозы каждый час измеряли уровень глюкозы и инсулина и при помощи математического моделирования вычисляли чувствительность клеток к инсулину. У пациентов с ПГПТ на момент окончания инфузии уровень глюкозы был значительно выше, чувствительность клеток к инсулину значительно ниже, чем в группе контроля. Однако существенных корреляционных связей между уровнями паратгормона, ионизированного кальция и фосфора и чувствительностью клеток к инсулину не было найдено.

С другой стороны, выполнена работа, где исследовалась распространенность ПГПТ среди пациентов с сахарным диабетом [45]. Среди 704 пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа у 7 был выявлен ПГПТ, таким образом, распространенность заболевания составила 0,99%, что существенно выше этого показателя в общей популяции (0,1–0,12% – Южная Африка, 0,35% – США и 0,36% – Швеция). Таким образом, распространенность ПГПТ среди пациентов с сахарным диабетом в 3–4 раза выше, чем среди пациентов без диабета, примерно во столько же раз чаще встречается сахарный диабет среди пациентов с ПГПТ, чем у пациентов с нормальным уровнем паратгормона крови.

E. Hagstrom и соавт. в 2007 году определяли уровень сывороточного кальция, индекс чувствительности к инсулину и секрецию инсулина на большой группе пожилых мужчин ($n=961$) с нормальным уровнем кальция [23]. По результатам были сделаны выводы о том, что повышение сывороточного кальция сопряжено с повышением индекса чувствительности к инсулину. Причем эти данные были достоверны и для группы пациентов с нормогликемией натощак и нормальной толерантностью к глюкозе. Не было выявлено взаимосвязи между уровнем кальция и ранним инсулиновым ответом при ОГТТ. Интересно также, что потребление кальция с пищей не было связано ни с чувствительностью к инсулину, ни с его

Таблица 1

Влияние паратиреоидэктомии на метаболизм глюкозы [4, 9, 13, 25, 26, 31, 36, 37, 40, 41]				
Исследователи	Год	Пациенты	Анализируемые параметры	Эффект от операции
R.Prager и соавт.	1983	9 ПГПТ/без СД	ОГTT	Нет изменений
			Тест с толбутамилом	Нет изменений
			Тест с инфузией аргинина	Снижение уровня глюкозы и высвобождения инсулина
PS. Ljunghall и соавт.	1983	26 ПГПТ/без СД	ВГTT	Больший гипогликемический эффект
			ОГTT и ВГTT	Снижение максимального инсулинового ответа
			Диета и доза сахароснижающих препаратов или инсулина	Улучшение у 30% пациентов, со снижением дозы требуемых ранее препаратов
MP. Bannon и соавт	1988	36 ПГПТ/СД (35 – 2 тип, 1 – 1 тип)	Доза инсулина	Без изменений
R. Prager и соавт	1990	8 ПГПТ/без СД	ВГTT	Нет изменений
S. Cheung и соавт	1986	46 ПГПТ/СД 2 типа	Секреция инсулина	Снизилась
			ОГTT и ВГTT	Уменьшение секреции инсулина, в то время как уровень глюкозы не изменился
A. Kautzky-Willer и соавт	1992	16 ПГПТ/без СД	ОГTT	Нормализовался
			Гликериллизированный Нв	Снизился с 9,4% до 4,6%
JD. Quin и JR.Gumpert]	1997	1 ПГПТ/СД 2 типа	ОГTT	Улучшение у 38% пациентов, со снижением дозы требуемых ранее препаратов
			Диета и доза сахароснижающих препаратов или инсулина	Улучшение у 38% пациентов, со снижением дозы требуемых ранее препаратов
AA.Knaheli и соавт.	2007	54 ПГПТ/32 без СД, 10 – НТГ, 12 – СД 2 типа	ОГTT	Снижение уровня глюкозы натощак и через 2 часа после еды

секрецией. Выводом исследователей стало, что именно эндогенный кальций может быть ассоциирован с развитием сахарного диабета, причем в большей степени это обусловлено не с нарушенной секрецией инсулина, как можно было предположить, а с нарушением чувствительности к инсулину.

Большое внимание уделяется поиску патогенетических механизмов развития инсулинерезистентности при ПГПТ.

В настоящее время имеются экспериментальные данные о роли гипофосфатемии во взаимосвязи между сахарным диабетом и ПГПТ [14, 20]. Было показано, что сама по себе гипофосфатемия связана с нарушением метаболизма глюкозы [14]. Шести пациентам с хронической гипофосфатемией (два с идиопатической гиперкальциурией, два с идиопатической гипофосфатемией, один с врожденной гипофосфатемией, один – с начинающейся во взрослом состоянии витамин D-резистентной остеомалиией) и такому же количеству человек группы контроля вводилась глюкоза до достижения уровня стойкой гипергликемии (6,9 ммоль/л). При гипофосфатемии необходимая скорость инфузии была на 36% ниже, чем в группе контроля. В дальнейшем всем участникам исследования вводился инсулин с постоянной скоростью до достижения уровня 718 пмоль/л и глюкоза – со скоростью, достаточной для поддержания базального уровня. В этом случае при гипофосфатемии также требовалась меньшая скорость инфузии глюкозы для поддержания гликемии. Уровень фосфора крови варьировал от 0,5 до 0,9 ммоль/л, что сопоставимо с уровнем фосфора у пациентов с ПГПТ. По заключению авторов гипофосфатемия коррелирует с нарушением толерантности к глюкозе как при гипергликемии, так и при нормогликемии, и такая взаимосвязь отражает сниженную чувствительность тканей к инсулину.

Сравнительно недавно были получены новые данные относительно взаимосвязи между гипофосфатемией и нарушением метаболизма глюкозы [20]. В исследование М. Наар и соавт. вошли пациенты, не имеющие сахарного диабета – всего 881 человек (341 женщина и 540 мужчин), всем им проводился ОГTT с определением уровня глюкозы, чувствительности к инсулину и секреции инсулина. Было показано, что уровень сывороточного фосфора отрицательно коррелирует с уровнем глюкозы через 2 часа после сахарной нагрузки и положительно коррелирует с чувствительностью к инсулину независимо от возраста, пола и процентного соотношения жира в организме ($r=-0,13$, $p<0,0001$ и $r=0,10$, $p=0,0006$, соответственно). Однако является ли низкий уровень фосфора причиной или следствием низкой чувствительности к инсулину предстоит выяснить.

Предполагается, что определенную роль в возникновении нарушения толерантности к глюкозе при ПГПТ может играть белок амилин [46], или островковый амилоидный полипептид, наряду с инсулином вырабатывающийся и высвобождающийся из бета-клеток поджелудочной железы. В исследовании S. Valdemarsson и соавт. изучалась роль амилина в формировании инсулинерезистентности при инсулин-независимом сахарном диабете. У 7 пациентов с ПГПТ и у 6 человек группы контроля во время проведения ОГTT определялся уровень амилина. Уровень глюкозы до паратиреоидэктомии был выше, чем после операции ($4,34\pm0,12$ ммоль/л и $3,97\pm0,16$ ммоль/л, соответственно $p>0,05$), и уровень инсулина сыворотки был также выше до, чем после оперативного вмешательства ($16,9\pm2,8$ млЕд/л) и $8,9\pm1,9$ млЕд/л, соответственно, $p<0,05$), подтверждая таким образом, наличие инсулинерезистентности при ПГПТ. Уровень амилина сыворотки до операции

составил $9,71 \pm 1,05$ ммол/л, а после операции – $4,30 \pm 0,82$ pmol/l, $p < 0,01$. Была выявлена сильная корреляционная связь между уровнем амилина и уровнем инсулина плазмы ($r = 0,87$, $p = 0,01$), тем самым было продемонстрировано возможное участие амилина в возникновении нарушения толерантности к глюкозе. В группе контроля без ПГПТ уровень амилина был значительно ниже, чем в группе с ПГПТ как до, так и после операции. Таким образом, по данным этих исследователей ПГПТ ассоциирован с повышенным уровнем амилина, коррелирующим с уровнем инсулина плазмы.

Несмотря на многочисленные свидетельства о связи между ПГПТ, НТГ и СД 2 типа, в настоящее время нет четких свидетельств об уменьшении степени выраженности нарушенного метаболизма глюкозы после паратиреоидэктомии. В 1978 году S. Akgun и N.H. Ertel [1] сообщили о значительном улучшении углеводного обмена у 2 пациентов с ПГПТ после удаления паратиромы. Так, у одного из пациентов с сахарным диабетом 2 типа дневная доза изофана снизилась в два раза.

В большинстве последующих исследований также было продемонстрировано, что после хирургического вмешательства нарушенный метаболизм глюкозы при ПГПТ частично может восстановиться. Результаты этих исследований приведены в табл. 1.

В недавно проведенном исследовании А.А. Knaheli и соавт. [26], было продемонстрировано снижение уровня глюкозы натощак и через 2 часа после приема 75 г глюкозы у пациентов с ПГПТ после паратиреоидэктомии. До операции по данным ОГTT 49% имели нормальную толерантность к глюкозе, 34% сахарный диабет 2 типа и 17% НТГ или повышение уровня глюкозы натощак. После операции достоверно большая часть пациентов имела нормальную толерантность к глюкозе – 66%, сахарный диабет 2 типа выявлялся только у 23%, НТГ или повышение уровня глюкозы натощак у 11%.

Можно говорить о возможной роли ПГПТ в нарушении углеводного обмена и улучшении его качества в постоперационном периоде, однако, не исключена роль и улучшения контроля за состоянием пациентов со стороны эндокринологов и самих пациентов. Все это требует дополнительного исследования патогенетических механизмов и, возможно, позволит дополнить алгоритм выбора тактики лечения пациентов с ПГПТ.

Дислипидемия при первичном гиперпаратиреозе

В самых первых исследованиях, в которых изучалось нарушение липидного обмена, не было обнаружено статистически значимых изменений между уровнями общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП, ЛПОНП группы контроля и пациентов с ПГПТ, за исключением холестерина ЛПВП [48], который был существенно ниже у последних. В исследовании B. Lacour и соавт., [30] различия были выявлены только при сравнении уровня триглицеридов: у пациентов с ПГПТ отмечен повышенный уровень

триглицеридов по сравнению с группой контроля ($1,51 \pm 0,09$ ммоль/л и $1,01 \pm 0,09$ ммоль/л, соответственно, $p < 0,001$), тогда как остальные показатели липидного спектра были сопоставимы с группой контроля. Однако, если в первом исследовании через 1–3 месяца после паратиреоидэктомии не отмечалось значимых изменений липидного спектра, то во втором исследовании наблюдалось существенное уменьшение уровня триглицеридов уже через 7 дней после паратиреоидэктомии, которое сохранялось и через 12 месяцев после операции. В исследовании T. Christenson и соавт. [10] уровни триглицеридов и общего холестерина были значительно ниже в группе пациентов с ПГПТ, чем в группе контроля, после операции отмечалась нормализация вышеуказанных показателей липидного спектра.

В более позднее исследование E. Lundgren и соавт. [32] было включено 102 пациентки с ПГПТ, отобранных из 5202 женщин в возрасте от 55 до 75 лет, проходящих скрининговую маммографию. Результаты обследования этих женщин показали, что уровень общего холестерина, триглицеридов и ЛПОНП у них оказался значительно выше, а уровень ЛПВП ниже, чем в контрольной группе. Основная и контрольная группы были сходны по ИМТ, уровню артериального давления, частоте сахарного диабета и курения. Группы не различались по количеству женщин, принимающих оральные контрацептивы, однако в группе пациенток с ПГПТ, находящихся в постменопаузальном периоде, отмечена меньшая частота приема заместительной терапии эстрогенами, по сравнению с группой контроля, что могло некоторым образом повлиять на результаты.

Тем не менее, дальнейшее исследование этой же группы пациенток [21] подтвердило взаимосвязь между наличием ПГПТ и развитием гиперлипидемии: после паратиреоидэктомии уровни липидов достигли нормальных значений. С помощью такой же скрининговой программы были отобраны женщины в постменопаузе с легкими, бессимптомными формами первичного гиперпаратиреоза (средний уровень кальция в сыворотке крови – $2,57$ ммоль/л) и сформирована группа контроля по типу «случай-контроль». Исследователи проанализировали данные обследования 87 пациенток с ПГПТ, из которых 69 подверглись повторному анализу через 5 лет. Исходно в группе пациенток с ПГПТ отмечались повышенные уровни триглицеридов, в том числе триглицеридов ЛПОНП, холестерина ЛПОНП, повышенный уровень атерогенности, а также снижение холестерина ЛПВП. Все эти изменения обратно коррелировали с уровнем паратормона. Паратиреоидэктомия вне зависимости от наличия или отсутствия дополнительной гормональной заместительной терапии (пероральными эстрadiолом или норэтистероном) приводила к нормализации липидного спектра, тем самым нивелируя различия между основной и контрольной группами. При отсутствии лечения через 5 лет отмечалось увеличение уровня триглицеридов ($2,15$ ммоль против $2,37$ ммоль/л). Также было выявлено увеличение уровня холестерина ЛПВП (с $1,29$ ммоль/л до $1,51$ ммоль/л) и

уменьшение холестерина ЛПНП (с 5,46 ммоль/л до 4,43 ммоль/л), а также индекса атерогенности (с 5,0 до 3,7). Однако несмотря на видимое улучшение липидного спектра, уровни триглицеридов, индекс атерогенности все же были выше в группе пациенток с ПГПТ, по сравнению группой контроля.

В 2006 году этими же авторами представлен анализ 30 пациенток с нормокальциемической формой ПГПТ [22]. Даже при такой сравнительно легкой форме гиперпаратиреоза, сопровождающейся лишь повышением уровня паратормона при нормальном значении сывороточного кальция было отмечено статистически значимое повышение уровня холестерина ЛПОНП, триглицеридов и отношения холестерина ЛПНП к холестерину ЛПВП. У нескольких человек отмечалось снижение уровня холестерина ЛПВП, у трети пациенток была выявлена гипертриглицеридемия. После паратиреоидэктомии отмечалось небольшое, но статистически значимое, снижение уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП, а также соотношения холестерина ЛПНП к холестерину ЛПВП.

По мнению авторов, бессимптомный гиперпаратиреоз может способствовать проатерогенной дислипидемии, успешно устранимой при помощи паратиреоидэктомии, и для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с легкими формами заболевания все же предпочтительна паратиреоидэктомия, а не консервативная тактика лечения. Как было показано в проведенных ранее исследованиях даже небольшое изменение в уровне холестерина плазмы приводит к уменьшению риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [3].

В недавно проведенном исследовании была продемонстрирована взаимосвязь между дислипидемией и активностью свертывающей системы у пациентов с ПГПТ [18]. Авторами было выявлено значительное увеличение уровня общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП по сравнению с группой контроля. У пациентов с ПГПТ была повышена активность факторов свертывающей системы и уровня Д-димеров, такая склонность к гиперкоагуляции может увеличивать риск развития атеросклероза и атеротромбических осложнений. Активность фактора IX положительно коррелировала с уровнем общего холестерина ($r=0,463$; $p<0,05$) и ЛПНП ($r=0,549$; $p<0,01$).

В настоящее время рассматривается несколько возможных причин дислипидемии при первичном гиперпаратиреозе.

Как было показано выше, во многих исследованиях выявлено более частое развитие, чем в контроле или популяции инсулинорезистентности и нарушения толерантности к глюкозе у пациентов с ПГПТ [29, 38]. Нарушения метаболизма, сопровождающие инсулинорезистентность, могут вызывать увеличение уровня триглицеридов и снижение холестерина ЛПВП [7]. Так, в исследовании S. Valdemarsson и соавт. [47] в группе пациентов с ПГПТ и нарушением толерантности к глюкозе на фоне снижения уровня глюкозы натощак с 5,94 ммоль/л до 5,10 ммоль/л после парати-

реоидэктомии отмечалось снижение и концентрации триглицеридов, тогда как в общей группе пациентов, подвергшихся паратиреоидэктомии, таких изменений не отмечалось. Однако вопрос о взаимосвязи между инсулинорезистентностью и развитием дислипидемии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом все еще остается открытым.

Другим потенциальным механизмом развития дислипидемии может служить развитие на фоне первичного гиперпаратиреоза нарушения работы почек, тогда как прогрессирование заболевания почек сопряжено с развитием дислипидемии. При хронической почечной недостаточности в связи с нарушением деградации липопротеинов плазмы крови, богатых триглицеридами, повышается уровень ЛПОНП и ЛПНП.

Также дислипидемия при ПГПТ может быть обусловлена нарушением липидного обмена, возникающего при развитии ожирения в данной группе пациентов [5].

Таким образом, по результатам приведенных выше исследований наиболее часто у пациентов с первичным гиперпаратиреозом отмечается повышение уровня триглицеридов, холестерина ЛПОНП и снижение холестерина ЛПВП.

Повышение уровня триглицеридов приводит к увеличению частоты возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [2, 34, 43]. Было обнаружено, что триглицериды увеличивают активность факторов свертывающей системы крови и тормозят фибринолиз [28]. Кроме того, отмечено, что липопротеины с большим содержанием триглицеридов – ЛПОНП и ЛПНП могут усиливать образование в стенке артерий так называемых «пенных» клеток, потенцируя, таким образом, атеросклероз и гипертрофию комплекса интимы [28, 34]. Низкий уровень ЛПВП коррелирует с повышенным и сниженным уровнем ЛПНП и непосредственно связан с развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы [28, 43].

Таким образом, все вышеуказанное свидетельствует о необходимости оценки липидного спектра у пациентов с ПГПТ, в том числе перед решением вопроса о проведении консервативного лечения у пациентов с малосимптомным ПГПТ.

Изменение массы тела у пациентов с ПГПТ

Еще в сравнительно ранних исследованиях было отмечено, что ПГПТ сопряжен с повышенной массой тела. Так в исследовании A. Grey и соавт. [19], в которое были включены 41 пациентка с ПГПТ и 43 женщины из группы контроля с нормальным уровнем кальция. Обе группы были сходны по возрасту, все женщины находились в постменопаузальном периоде. У женщин с ПГПТ масса тела была больше, чем у женщин группы контроля (75,5 кг и 66,3 кг соответственно, $p=0,002$). Состав тела также достоверно различался, так, у пациенток с ПГПТ была выше жировая масса (33,3 кг и 26,1 кг, $p=0,001$), и распределение жира у них носило более выраженный андроидный характер, чем у женщин группы контроля.

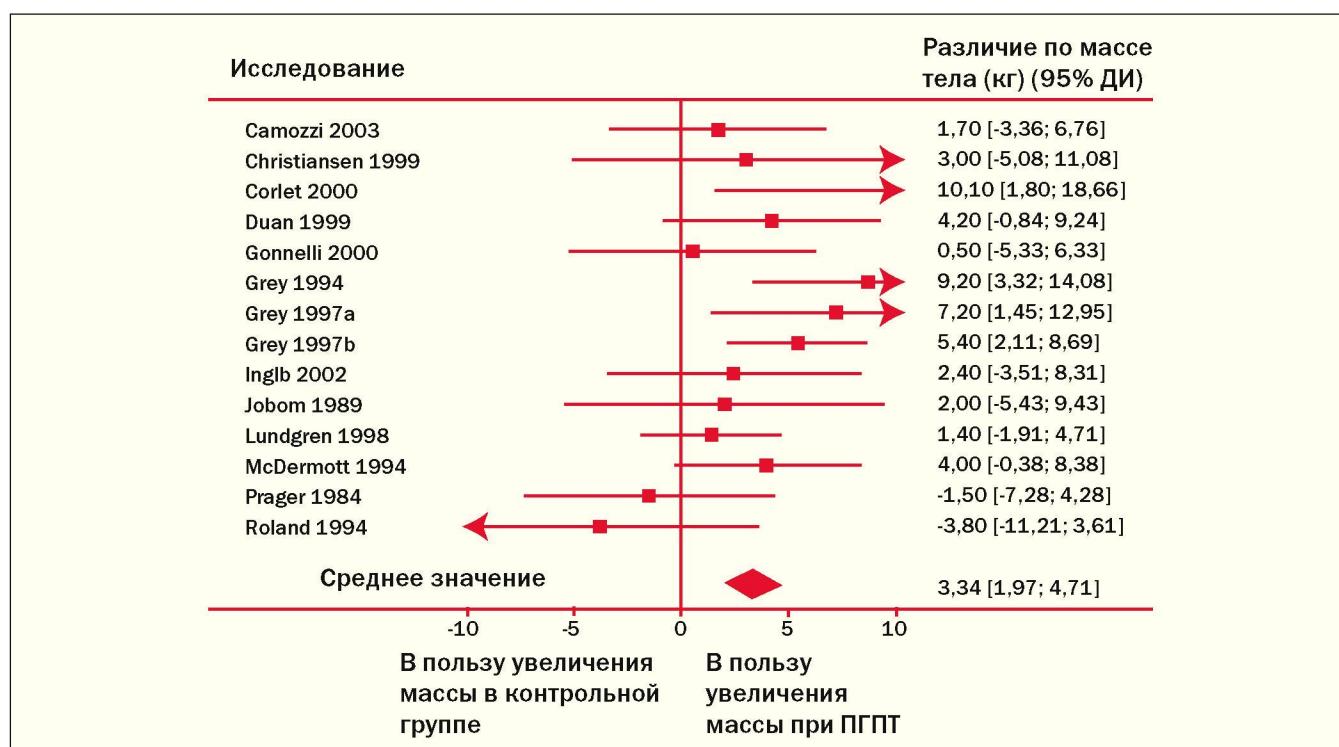


Рис. 2. Различие по массе тела пациентов с ПГПТ и группой контроля [5]

Изменение состава тела в сторону увеличения жировой массы подтверждается также в исследовании T. Christensson и соавт. [11].

M.J. Bolland и соавт. в 2006 году подтвердили взаимосвязь между повышением уровня паратгормона и увеличением массы тела у пациентов с ПГПТ, так как обнаружили значимую положительную корреляцию между уровнем паратгормона и массой тела, региональной и общей жировой массой и процентным содержанием жира в организме [6].

Метаанализ 17 исследований, в которых указывался индекс массы тела или вес пациентов с ПГПТ, проведенный M.J. Bolland и соавт. [5], показал, что пациенты с ПГПТ в среднем на 3,34 кг тяжелее группы контроля (рис. 2).

Большинство исследований было проведено на небольших группах пациентов, в них выявлялись сравнительно небольшие различия в массе, в 10 исследованиях не было выявлено статистически значимых различий между основной группой и группой контроля. Только при анализе всех исследований стало возможным четко обнаружить различия в массе тела. В трех исследованиях не было выявлено увеличения веса, что может быть объяснено развитием у пациентов анорексии в связи с более тяжелой, чем в остальных случаях гиперкальциемией. С другой стороны, патогенез первичного гиперпаратиреоза у молодых пациентов отличается от механизмов развития ПГПТ у более старших групп пациентов, а указанные три исследования различались по демографическим показателям.

Ключевым вопросом является поиск механизма развития такой взаимосвязи между гиперпаратирео-

зом и повышенной массой тела. В настоящее время показано, что повышение внутриклеточного кальция в адипоцитах приводит к инсулинерезистентности и тормозит липолиз [33]. Также возможно влияние паратгормона на дифференцировку адипоцитов [17], так как адипоциты и остеобласти имеют общие клетки-предшественницы, а паратгормон действует непосредственно на остеобласти. В исследовании E. Delfini и соавт. [15] было продемонстрировано повышение уровня лептина и снижение уровня адипонектина при первичном гиперпаратиреозе. Авторы выявили значимую корреляцию между уровнем лептина, ИМТ и уровнем общего холестерина, что логично, учитывая увеличение жировой ткани на фоне ограничения физической активности при развитии ПГПТ.

Таким образом, можно предположить, что первичный гиперпаратиреоз, как клинически выраженный так и бессимптомный сопряжен с нарушением углеводного обмена, проявляющимся большей частотой развития сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе у пациентов с ПГПТ, а также нарушением жирового обмена в виде увеличения массы тела вплоть до развития ожирения (в определенном проценте случаев) и изменениями липидного спектра крови (повышение уровня триглицеридов, холестерина ЛПОНП и снижение холестерина ЛПВП). У части пациентов с ПГПТ по результатам приведенных исследований после паратиреоидэктомии отмечается замедление прогрессирования или даже обратное развитие СД и НТГ, а также значимые изменения в липидном спектре, что необходимо учитывать при решении вопроса о выборе тактики лечения этих пациентов.

1. Akgun S and Ertel NH. Hyperparathyroidism and coexisting diabetes mellitus: altered carbohydrate metabolism// Archives of Internal Medicine 1978, 138: 1500–1502.
2. Austin MA et al. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor// American J of Cardiology 1998; 81:7B-12B.
3. Baigent C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomized trials of statins// Lancet 2005, 366: 1267-1278
4. Bannon MP et al. The relationship between primary hyperparathyroidism and diabetes mellitus// Annals of Surgery 1988, 207: 430–433.
5. Bolland MJ. et al. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis// J Clin Endocrinology&Metabolism 2005, 90 (3):1525-1530.
6. Bolland MJ et al. Fat mass is an important predictor of parathyroid hormone levels in postmenopausal women// Bone 2006, 38(3): 317-321.
7. Bonora E et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck study// Diabetes 1998, 47: 1643-1649.
8. Chang CJ et al. Ventricular tachycardia in a patient with primary hyperparathyroidism// Pacing Clin Electrophysiol 2000, 23: 534–537.
9. Cheung PS et al. Effect of hyperparathyroidism on the control of diabetes mellitus// Surgery 1986, 100: 1039–1047.
10. Christensson T and Einarsson K. Serum lipids before and after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism// Clinica Chemica Acta 1977, 78: 411-415.
11. Christiansen P et al. Primary hyperparathyroidism: whole-body bone mineral density in surgically treated Danish patients: a three-year follow-up study// Bone 1999, 25: 597–602.
12. Dalberg K et al. Cardiac function in primary hyperparathyroidism before and after operation. An echocardiographic study// Eur J Surg 1996, 162: 171-176.
13. De la Torre NG et al. Parathyroid adenomas and cardiovascular risk// Endocrine-related cancer 2003, 10: 309-322.
14. DeFronzo RA and Lang R. Hypophosphatemia and glucoseintolerance: evidence for tissue insensitivity to insulin// New England J of Medicine 1980, 303: 1259-1263.
15. Delfini E, Petramala L. et al. Circulating leptin and adiponectin levels in patients with primary hyperparathyroidism// Metabolism 2007, 56(1): 30-36.
16. Dominiczak AF, Lyall F, Morton JJ, et al. Blood pressure, left ventricular mass and intracellular calcium in primary hyperparathyroidism// Clin Sci 1990, 78: 127-132.
17. Dorheim MA et al. Osteoblastic gene expression during adipogenesis in hematopoietic supporting murine bone marrow stromal cells// J Cell Physiol 1993, 154: 317-328.
18. Erem C et al. Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with primary hyperparathyroidism: increased plasma factor VII and X activities and D-dimer levels// Exp Clin Endocrinol Diabetes 2008, 16: 324-330.
19. Grey A and Reid I. Body weight and bone mineral density in hyperparathyroidism// Ann Intern Med 1995, 123: 732.
20. Haap M. 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.
21. Hagstrom E et al. Normalized dyslipidemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population based study over five years// Clin Endocrinol 2002, 56(2): 253-260.
22. Hagstrom E et al.. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening// European J of Endocrinology 2006, 155: 33-39.
23. Hagstrom E et al.. Serum calcium is independently associated with insulin sensitivity measured with euglycemic-hyperinsulinaemic clamp in community-based cohort// Diabetologia 2007, 50 (2): 317-324.
24. Hedbeck G and Oden A. Increased risk of death from PHPT—an update// Eur J Clin Invest 1998, 28: 271–276.
25. Kautzky-Willer A et al.. Insulin secretion, insulin sensitivity and hepatic insulin extraction in primary hyperparathyroidism before and after surgery// Clinical Endocrinology 1992, 37: 147–155.
26. Khaheli AA et al.. Prevalence of glucose intolerance in primary hyperparathyroidism and the benefit of parathyroidectomy// Diabetes Metab Res Rev 2007, 23(1): 43-48.
27. Kosch M et al. Studies on flow-mediated vasodilatation and intima-media thickness of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism// Am J Hypertens 2000, 13: 759-764.
28. Krauss RM. Atherogenicity of triglyceride rich lipoproteins// American J of cardiology 1998, 81:13B-17B.
29. Kumar S et al. Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism// Clinical Endocrinology 1994, 40: 47-53
30. Lacour B et al. Serum lipoprotein disturbances in primary and secondary hyperparathyroidism and effects of parathyroidectomy// American J of Kidney Diseases 1986, 8: 422-429
31. Ljunghall S et al.. Diabetes mellitus, glucose tolerance and insulin response to glucose in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy// European Journal of Clinical Investigation 1983, 13: 373–377.
32. Lundgren E et al. Case-control study on symptoms and signs of asymptomatic primary hyperparathyroidism// Surgery 1998, 124: 980-986.
33. McCarty MF and 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: 535-542.
34. NIH Consensus Development Conference Statement. Triglyceride, high density lipoprotein, and coronary heart disease. NIH Development Panel on Triglyceride, High density lipoproteins and coronary heart disease// J of the American Medical Association 1993, 269: 505-510.
35. Piovesan A. et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy// Clin Endocrinol 1999, 50: 321-328.
36. Prager R et al.. Peripheral insulin resistance in primary hyperparathyroidism// Metabolism 1983, 32: 800–805.
37. Prager R et al. Evaluation of glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in patients with primary hyperparathyroidism before and after surgery// Calcified Tissue International 1990, 46: 1–4.
38. Procopio M et al. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism// Diabetic Medicine 2002, 19: 958–961.
39. Procopio M and Boretta G. Derangement of glucose metabolism in Hyperparathyroidism// J Endocrinol Invest 2003, 26(1): 1136-1142.
40. Quin JD and Gumpert JR. Remission of non-insulin-dependent diabetes mellitus following resection of a parathyroid adenoma// Diabetic Medicine 1997, 14: 80–81.
41. Richards ML and Thompson NW. Diabetes mellitus with hyperparathyroidism: another indication for parathyroidectomy?// Surgery 1999, 126: 1160–1166.
42. Scherrer U and Sartori C. Defective nitric oxide synthesis. A link between metabolic insulin resistance, sympathetic overactivity and cardiovascular morbidity// European Journal of Endocrinology 2000, 142 315–323.
43. Stampfer MJ et al. A prospective study of triglyceride level, low density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction// J of the American Medical Association 1996, 276: 882-888.
44. Taylor WH. The prevalence of diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism and among their relatives// Diabetic Medicine 1991, 8: 683–687.
45. Taylor WH, Khaleeli AA . Prevalence of primary hyperparathyroidism in patients with diabetes mellitus// Diabetic Medicine 1997, 14: 386–389.
46. Valdemarsson S et al. Increased plasma levels of islet amyloid polypeptide in patients with primary hyperparathyroidism// European J of Endocrinology 1996, 134: 320-325.
47. Valdemarsson S et al. Metabolic abnormalities related to cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: effects of parathyroidectomy// J Intern Med 1998, 244(3): 241-249.
48. Vaziri ND et al. Lipid fractions in primary hyperparathyroidism before and after surgical cure// Acta Endocrinol (Copenh) 1983, 10: 539-542.
49. Wermers RA et al. Survival after diagnosis of PHPT: a population based study// Am J Med 1998, 104: 115–122.
50. Westerdahl et al. Urate and arteriosclerosis in primary hyperparathyroidism// Clin Endocrinol 2001, 54(6): 805-811.