



Первичный гиперпаратиреоз и дефицит витамина D

Г.Е. Рунова, О.О. Голоунина[✉], И.В. Глинкина, В.В. Фадеев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – третье по распространенности эндокринное заболевание после сахарного диабета и патологии щитовидной железы. Последние эпидемиологические и экспериментальные данные показали, что длительное сохранение низкого уровня витамина D в крови может приводить к развитию гиперпластических процессов в клетках околощитовидных желез с последующей автономной продукцией паратиреоидного гормона. При ПГПТ недостаточность или дефицит витамина D, по разным источникам, встречается с частотой 53–77% случаев. Анализ данных литературы свидетельствует о более тяжелом течении заболевания у больных с сопутствующим дефицитом витамина D. Обсуждается целесообразность предоперационной оценки уровня витамина D у всех пациентов с ПГПТ с целью минимизации риска развития гипокальциемии после паратиреоидэктомии. В обзорной статье рассматриваются вопросы взаимосвязи между недостаточностью/дефицитом витамина D и ПГПТ, возможные методы коррекции дефицита витамина D при ПГПТ. Представлены молекулярные и клеточные механизмы возникновения патологических процессов в околощитовидных железах в условиях низкого уровня витамина D.

Ключевые слова: витамин D, первичный гиперпаратиреоз, околощитовидные железы, 25-гидроксиколекальциферол, фосфорно-кальциевый обмен

Для цитирования: Рунова Г.Е., Голоунина О.О., Глинкина И.В., Фадеев В.В. Первичный гиперпаратиреоз и дефицит витамина D. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1221–1226. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201081

REVIEW

Primary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency

Gyuzel E. Runova, Olga O. Golounina[✉], Irina V. Glinkina, Valentin V. Fadeev

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is the third most common endocrine disease after diabetes mellitus and thyroid pathology. Recent epidemiological and experimental data have shown that long-term maintenance of low vitamin D levels in the blood can lead to the development of hyperplastic processes in the cells of the parathyroid glands, followed by autonomous production of parathyroid hormone. In PHPT vitamin D insufficiency or deficiency according to various sources occurs with a frequency of 53–77% of cases. The literature review indicates more severe disease in patients with concomitant vitamin D deficiency. The expediency of preoperative assessment of vitamin D levels in all patients with PHPT in order to minimize the risk of hypocalcemia after parathyroidectomy is discussed. This article presents the relationship between vitamin D deficiency and PHPT, as well as possible methods for correcting vitamin D deficiency in PHPT. Molecular and cellular mechanisms of the occurrence of pathological processes in the parathyroid glands under conditions of low vitamin D levels are presented.

Keywords: vitamin D, primary hyperparathyroidism, parathyroid glands, 25-hydroxycholecalciferol, calcium and phosphorus metabolism

For citation: Runova GE, Golounina OO, Glinkina IV, Fadeev VV. Primary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (10): 1221–1226. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201081

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – распространенное эндокринное заболевание, характеризующееся гиперкальциемией и автономной продукцией паратиреоидного гормона (ПТГ). Отсутствие крупных многоцентровых исследований приводит к значительным колебаниям эпидемиологических данных. Распространенность ПГПТ, по разным источникам, составляет около 1%, среди лиц старше 50 лет – 2%. Соотношение мужчин и женщин составляет 1:3. Ежегодная заболеваемость варьирует от 0,4 до 18,8 случая на 10 тыс. человек [1].

Уровень витамина D не отражает непосредственно функцию околощитовидных желез (ОЩЖ), однако является важным показателем при оценке фосфорно-кальциевого обмена, поскольку дефицит этого витамина приводит к компенсаторному повышению ПТГ, а высокая концентрация в редких случаях может вызвать гиперкальциемию. Для оценки ста-

туса витамина D рекомендовано определение сывороточной концентрации 25-гидроксиколекальциферола – 25(OH)D, который отражает суммарное количество витамина D, производимого в коже и получаемого из продуктов питания и пищевых добавок, а также характеризуется довольно длительным периодом полураспада в крови – около 15 дней [2, 3]. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [4] адекватным считается уровень витамина D [25(OH)D] >30 нг/мл (75 нмоль/л), в то время как его уровень в диапазоне 21–30 нг/мл (50–75 нмоль/л) расценивается как недостаточность, а уровень <20 нг/мл (50 нмоль/л) – как дефицит.

Распространенность недостаточности и дефицита витамина D во всем мире варьирует от 50 до 80%. Низкий уровень 25(OH)D при ПГПТ встречается чаще, чем в общей популяции. При этом имеется значительная географическая вариабельность дефицита витамина D при ПГПТ.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Голоунина Ольга Олеговна – студентка 4-го курса ЦИОП «Международная школа «Медицина будущего». Тел.: +7(910)404-15-63; e-mail: olga.golounina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2320-1051

Рунова Гюзель Евгеньевна – канд. мед. наук, ассистент каф. эндокринологии №1. ORCID: 0000-0003-2144-8595

Глинкина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии №1. ORCID: 0000-0001-8505-5526

Фадеев Валентин Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Клиники эндокринологии, зав. каф. эндокринологии №1. ORCID: 0000-0002-3026-6315

[✉]Olga O. Golounina. E-mail: olga.golounina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2320-1051

Gyuzel E. Runova. ORCID: 0000-0003-2144-8595

Irina V. Glinkina. ORCID: 0000-0001-8505-5526

Valentin V. Fadeev. ORCID: 0000-0002-3026-6315

В настоящее время у пациентов с этим заболеванием в западных странах средний уровень витамина D выше, а распространенность его дефицита значимо меньше [5]. Напротив, в Индии, странах Ближнего Востока, Азии и других развивающихся странах наблюдается выраженный дефицит витамина D наряду с тяжелым и симптоматическим ПГПТ [6–8].

Преобладание бессимптомных форм ПГПТ традиционно считается следствием внедрения в клиническую практику рутинного исследования кальция крови, которое значительно повлияло на более раннее выявление ПГПТ. Также можно предположить, что изменения в клинической картине ПГПТ за последние 40 лет, появление большого количества случаев субклинического и бессимптомного ПГПТ обусловлены тенденцией к уменьшению распространенности дефицита витамина D за счет обогащения им продуктов питания. Подтверждение этой гипотезы можно найти в ряде работ, где при сравнении различных когорт пациентов показано, что среди позже набранных больных с более высоким уровнем витамина D проявления ПГПТ значительно менее выражены [5, 9].

Витамин D и ПГПТ: есть ли взаимосвязь?

При ПГПТ недостаточность (или дефицит) витамина D, по разным данным, встречается с частотой 53–77% случаев. J. Norman [10] в своем исследовании с участием 10 тыс. пациентов с подтвержденным диагнозом ПГПТ проанализировал концентрацию кальция в сыворотке крови, ПТГ и 25(OH)D. В проведенном исследовании среднее содержание кальция в сыворотке крови составило $10,9 \pm 0,6$ мг/дл, средняя концентрация ПТГ – $105,8 \pm 48$ пг/мл, средний уровень витамина D – $22,4 \pm 9$ нг/мл. Выраженность дефицита витамина D коррелировала с тяжестью течения гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде.

В нескольких исследованиях оценивалась взаимосвязь между выраженностью дефицита витамина D и тяжестью ПГПТ [11–13]. S. Silverberg [14] на основании полученных данных сделала вывод о том, что независимо от клинической картины ПГПТ наиболее тяжелое течение заболевания отмечается у больных с сопутствующим дефицитом витамина D. Кроме того, пациенты с дефицитом витамина D имеют высокий риск гипокальциемии («синдром голодных костей») после паратиреоидэктомии, что дополнительно подчеркивает целесообразность предоперационной оценки уровня витамина D у всех больных ПГПТ с последующей его коррекцией при необходимости.

Аналогичные результаты были получены в исследовании С.Н. Пампутиса и соавт. [15]. У пациентов с недостаточностью или дефицитом витамина D в раннем послеоперационном периоде была сильнее выражена гипокальциемия: среднее содержание ионизированного кальция (Ca^{2+}) $0,85 \pm 0,03$ ммоль/л (референсный диапазон 1,05–1,23 ммоль/л) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем витамина D (среднее содержание – $1,01 \pm 0,03$ ммоль/л).

При этом в работе M. Walker и соавт. [12] продемонстрировано, что показатель ПТГ не отличался у пациентов с уровнем витамина D в диапазоне 20–29 нг/мл и ≥ 30 нг/мл и был значимо выше в группе больных с уровнем витамина D < 20 нг/мл.

Особый интерес представляет нормокальциемический вариант ПГПТ (нПГПТ), характеризующийся стойко нормальными значениями общего и Ca^{2+} в сыворотке крови (в том числе при повторных определениях) в сочетании с высоким уровнем ПТГ при отсутствии причин вторичного гиперпаратиреоза. Его распространенность, по разным данным, составляет от 0,4 до 16,7% [16–19]. Естественное

течение нПГПТ недостаточно изучено, однако предполагается, что нПГПТ представляет собой ранний вариант манифестной формы ПГПТ с последующим прогрессированием заболевания и развитием гиперкальциемии [20–22].

При этом необходимо помнить, что низкий уровень 25(OH)D (особенно выраженный дефицит) может маскировать гиперкальциемию при ПГПТ. В одном из исследований с участием 106 пациентов с ПГПТ средний уровень Ca^{2+} в крови был выше нормы [средние значения $1,26 \pm 0,02$ ммоль/л (референсный диапазон 1,05–1,23 ммоль/л)] у пациентов с содержанием витамина D в пределах референсного диапазона, тогда как нормокальциемия (средние значения $1,11 \pm 0,05$ ммоль/л) отмечалась у пациентов с недостаточностью/дефицитом витамина D [15].

Точные механизмы, связывающие ПГПТ и витамин D, неизвестны. ПТГ может увеличивать конверсию 25(OH)D в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (1,25-дигидроксиголекальциферол D) за счет активации почечного фермента 1α -гидроксилазы. Однако, учитывая то, что уровень 25(OH)D практически в 1 тыс. раз превосходит уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, данным фактом нельзя полностью объяснить широкую распространенность дефицита витамина D при ПГПТ. При этом необходимо признать, что повышение уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ при ПГПТ может снижать продукцию витамина D в коже и печени. Период полураспада 25(OH)D при ПГПТ также может уменьшаться за счет его быстрой инактивации в печени [23]. В рамках неподтвержденной гипотезы можно предположить, что длительный дефицит витамина D может провоцировать развитие гиперплазии ОЩЖ и последующую автономную продукцию ПТГ.

Роль нарушений механизмов пролиферации и апоптоза в патогенезе ПГПТ в условиях дефицита витамина D

Метаболизм витамина D в организме (рис. 1) по механизму отрицательной обратной связи регулируется кальцитриолом [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] посредством индукции митохондриального белка 24-гидроксилазы (CYP24A1), инициирующего распад $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [24], а также ингибирования транскрипции 1α -гидроксилазы (CYP27B1) в почках [25]. Кроме того, метаболизм витамина D находится под контролем ПТГ и фактора роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor 23 – FGF23), играющих важную роль в поддержании гомеостаза кальция и фосфора в организме [26, 27].

Низкие уровни витамина D или его активного метаболита кальцитриола давно рассматриваются в качестве одной из причин усиленной клеточной трансформации клеток ОЩЖ. В нескольких исследованиях был отмечен антипролиферативный и пролиферативный эффект кальцитриола в отношении влияния на ОЩЖ [28]. Антипролиферативное действие D-гормона опосредовано несколькими механизмами, включая регулирование жизненного цикла клетки, факторов роста и сигнальных путей (рис. 2).

В норме кальцитриол увеличивает экспрессию белка 3, связывающего инсулиноподобный фактор роста – ИФР (insulin-like growth factor-binding protein 3) и ингибитора циклинзависимых киназ (CDK inhibitor protein – CDKI) p21 и p27, прерывающих сигнал активации трансформирующего фактора роста α (transforming growth factor- α – TGF- α) и его рецептора, а также рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor – EGFR, ErbB-1). Кроме того, подавление экспрессии циклинзависимой киназы 2 (cyclin-dependent kinase 2 – CDK2) D-гормоном приводит к ингибированию ИФР-1 и ИФР-2, стимулирующих пролиферацию, дифференцировку и поддержание функции дифференцированных клеток [28].

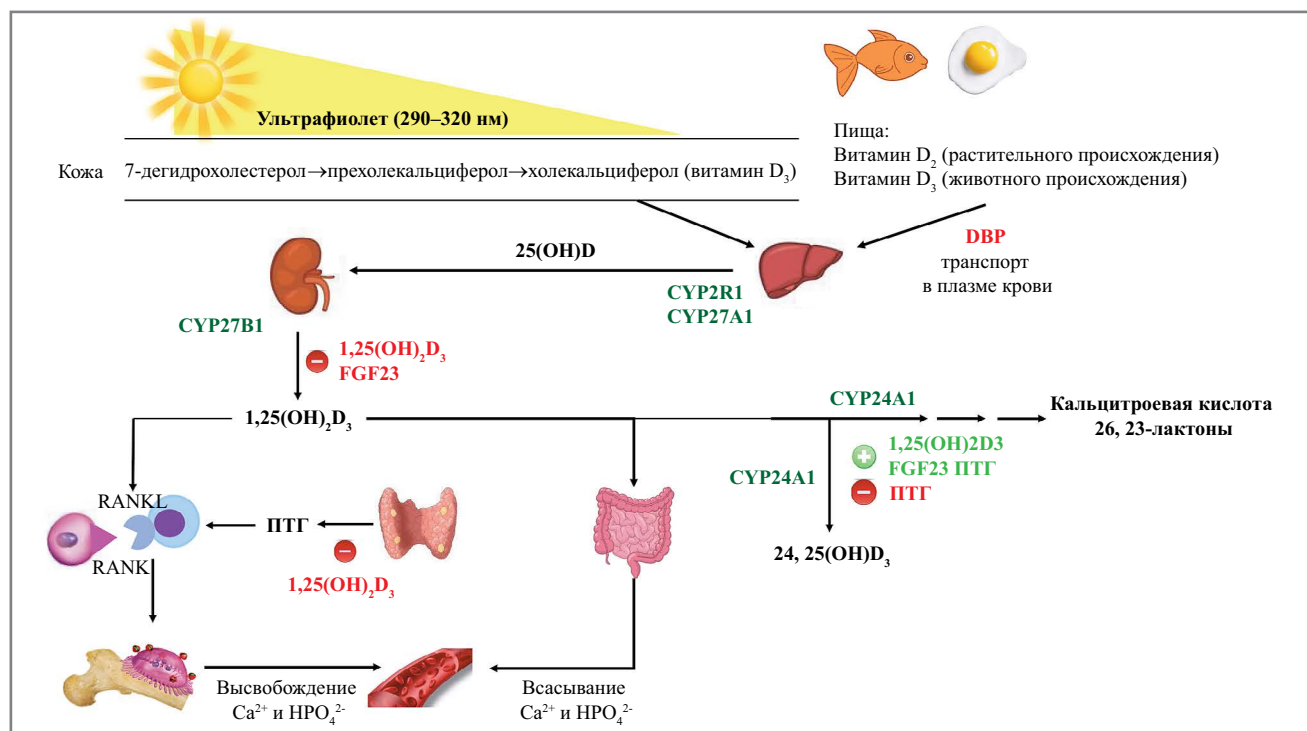


Рис. 1. Регуляция синтеза и метаболизма витамина D в организме и его активные формы.

Примечание. DBP – витамин D-связывающий белок, RANK – рецептор ядерного фактора NF-κB, RANKL – лиганд рецептора ядерного фактора NF-κB.

Fig. 1. Regulation of vitamin D synthesis and metabolism and its active forms.

Кальцитриол влияет на канонический Wnt/β-катенин-сигнальный путь, снижая образование комплекса β-катенин/транскрипционный фактор 4 (β-catenin/transcription factor 4 – β-catenin/TCF-4) и увеличивая экспрессию Dickkopf-1 (DKK-1) – растворимого ингибитора сигнального пути Wnt [29, 30]. Витамин D также активирует транскрипционные факторы forkhead box O3/4 (FOXO3/4), негативно влияющие на пролиферацию клеток через CDK1 p21 и CDK1 p27, циклины D1–D3 [31], индуцирует экспрессию TGF-β и его рецепторов, приводя к ингибированию клеточного роста (см. рис. 2) [32].

D-гормон контролирует апоптоз, оказывая влияние на антиапоптотические белки семейства Bcl-2 и Bcl-x1 и проапоптотические белки Bax, Bak, Bad [33], G0/G1 switch 2, DAP-3 (death-associated protein), FADD (FAS-associated death domain) и каспазы, ингибируя АКТ-опосредованный антиапоптотический сигнальный путь, увеличивая экспрессию гомолога фосфатазы и тензина (phosphatase and tensin homolog – PTEN) [34]. Кроме того, апоптоз может запускаться через эндоплазматический ретикулум, который в норме участвует в регуляции синтеза белков и поддержании внутриклеточного гомеостаза кальция. Повышение цитозольной концентрации Ca²⁺ приводит к активации Ca²⁺-зависимых цитозольных протеаз, таких как μ-кальпаин и каспаза 12 [35].

В условиях дефицита витамина D снижается синтез кальцитриола, нарушаются баланс ростовых факторов и ингибиторов клеточного цикла, регуляция ряда белковых факторов, участвующих в апоптозе клеток, увеличивается экспрессия TGF-α и EGFR, вызывая гиперплазию клеток ОЦЖ [36]. Развитие гиперплазии, в свою очередь, может не только приводить к увеличению объема ОЦЖ, но и менять свойства самой железы, нарушая нормальную продукцию и секрецию ПТГ. В небольших работах исследователей из Индии и Турции продемонстрирована зависимость между

уровнем витамина D и размером аденомы при ПГПТ [8, 13]. В то же время в аналогичных исследованиях, выполненных в Дании, подобной ассоциации получено не было [37].

Исследование С. Battista и соавт. [38] показало, что доброкачественные опухоли ОЦЖ с автономной секрецией ПТГ развиваются в гиперплазированных железах, как правило, через несколько лет. Первоначальный поликлональный рост клеток сменяется моноклональным ростом с более агрессивно пролиферирующими клетками и развитием аденоматозных изменений в самой железе [39].

Влияние дефицита витамина D на клиническую картину ПГПТ

Имеются противоречивые данные, касающиеся влияния дефицита витамина D на минеральную плотность кости (МПК) и микроархитектуру костной ткани. В работе Н. Yamashita и соавт. [40] влияние низкого уровня витамина D на МПК не выявлено вне зависимости от области исследования. В других исследованиях продемонстрировано негативное влияние дефицита витамина D и сопутствующего повышения ПТГ преимущественно на кортикальную костную ткань [41–44]. В тех же работах показана относительная сохранность трабекулярной кости при ПГПТ и дефиците витамина D. При использовании периферической компьютерной томографии высокого разрешения, позволяющей отдельно оценивать трабекулярную и кортикальную кость в области большеберцовой и лучевой кости, отмечены небольшие различия в общей объемной костной плотности и порозности кортикальной пластины при ПГПТ у пациентов с уровнем витамина D <30 нг/мл и ≥30 нг/мл [44]. По данным количественной компьютерной томографии продемонстрированы увеличение объемной костной плотности в поясничном отделе позвоночника и отсутствие различий в трабекулярном костном индексе у больных с уровнем витамина D <30 нг/мл

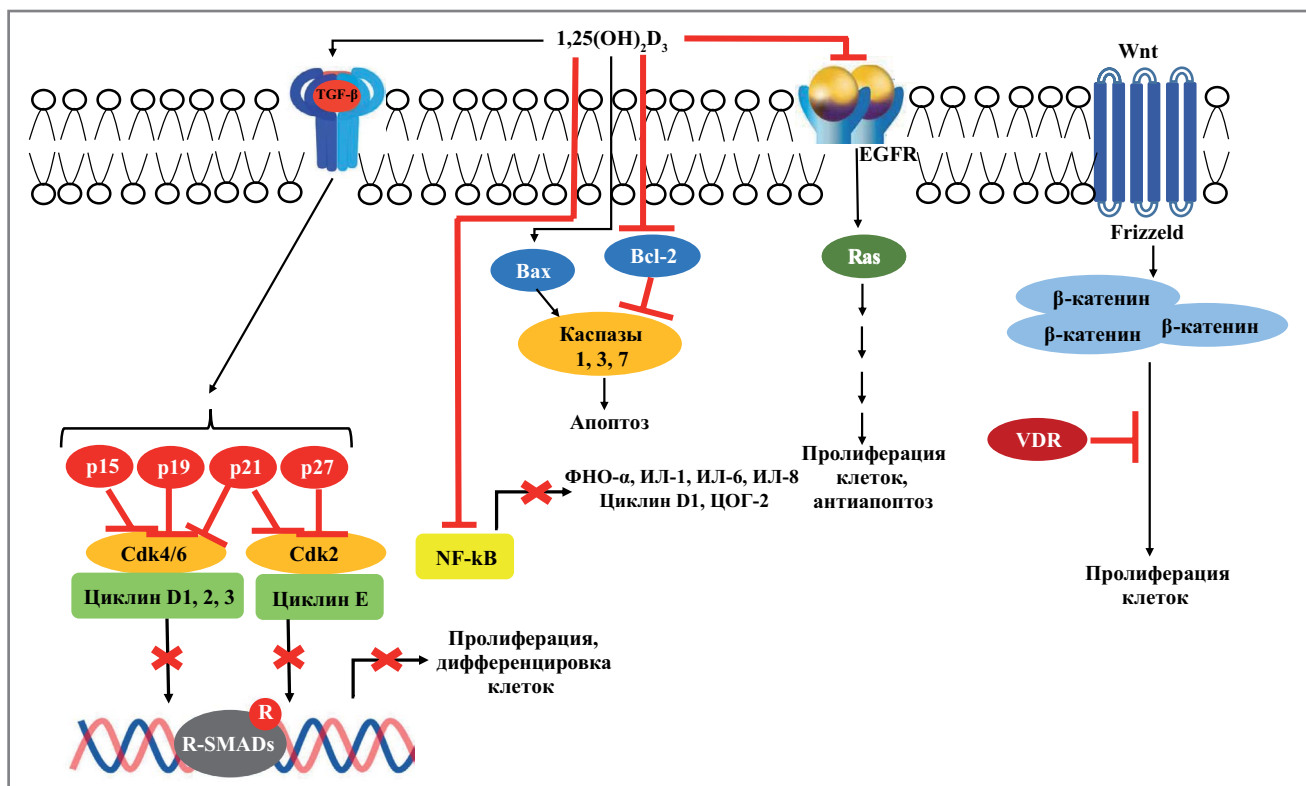


Рис. 2. 1,25(OH)₂D₃-индуцированные сигнальные пути, участвующие в регуляции клеточной пролиферации и апоптозе.

Примечание. ФНО-α – фактор некроза опухоли α, ИЛ – интерлейкин, ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2, NF-κB – ядерный транскрипционный фактор κB, Ras – мембраносвязанные белки, участвующие в передаче сигнала, Frizzled – семейство G-белковых рецепторов, VDR (vitamin D receptor) – рецептор витамина D.

Fig. 2. 1,25(OH)₂D₃-induced signaling pathways involved in the regulation of cell proliferation and apoptosis.

и ≥30 нг/мл [45], что может быть объяснено потенциальными анаболическими эффектами более высоких значений ПТГ при недостаточности 25(OH)D. Также можно предположить, что степень вовлечения МПК зависит от выраженности и длительности дефицита витамина D.

Судить о риске переломов при ПГПТ и сопутствующей недостаточности витамина D затруднительно, так как подобные заключения требуют выполнения исследований с достаточным размером выборки. В работах M. Walker и соавт. [12], G. Viscica и соавт. [42] различий в частоте переломов выявлено не было. Согласно тем же работам [12, 42] дефицит витамина D при ПГПТ не увеличивает риск развития нефролитиаза.

Лишь в одной работе продемонстрировано увеличение массы миокарда левого желудочка у пациентов с дефицитом витамина D [46], в то время как результаты имеющихся перекрестных и продольных исследований не показали влияния дефицита витамина D, а также его восполнения на выраженность как сердечно-сосудистых, так и нейропсихических симптомов [47–52].

Влияние дефицита витамина D при ПГПТ на информативность визуализации ОШЖ

E. Kandil и соавт. [53] предположили, что у пациентов с ПГПТ и уровнем витамина D <25 нг/мл имеется большая вероятность получения положительных результатов скintiграфии. Однако в относительно недавней работе, выполненной в Италии, напротив, не получено данных, свидетельствующих о влиянии низкого уровня витамина D (<20 нг/мл) на результаты ультразвукового исследования и скintiграфию с ^{99m}Tc-МИБИ [41].

Возмещение дефицита и недостаточности витамина D при ПГПТ

В международных клинических рекомендациях по бессимптомному ПГПТ [54] сообщается о необходимости исследования уровня витамина D и достижения уровня >20 нг/мл перед принятием решения о тактике лечения заболевания и необходимости выполнения оперативного вмешательства (рекомендация имеет низкий уровень доказательности). Речь идет о назначении колекальциферола в дозе 600–1000 МЕ.

При манифестном ПГПТ и дефиците 25(OH)D необходимость назначения колекальциферола не так очевидна, учитывая недостаточное количество имеющихся данных и потенциальный риск усугубления гиперкальциемии. Опубликованные работы, как правило, имеют небольшую выборку, являются неконтролируемыми; кроме того, в них не представлено неоспоримых доказательств преимущества восстановления уровня витамина D, за исключением влияния на ПТГ.

В систематическом обзоре и метаанализе, включившем 10 наблюдательных исследований, проанализированы безопасность и целесообразность назначения колекальциферола в различных дозах (от 480 МЕ 1 раз в день до 50 000 МЕ 2 раза в неделю) при ПГПТ [55]. Назначение колекальциферола сопровождалось повышением уровня 25(OH)D, снижением ПТГ и отсутствием динамики кальция крови. Частота выраженной гиперкальциемии (>12 мг/дл) составила 2,2%. Только в 3 из 10 работ оценивалась суточная экскреция кальция, которая также не изменилась.

В рандомизированном клиническом исследовании, где назначался колекальциферол 2800 МЕ 1 раз в день на про-

тяжении 52 нед (26 нед до и 26 нед после паратиреоидэктомии), получено увеличение 25(OH)D с 50 до 94 нмоль/л в группе лечения и снижение с 57 до 52 нмоль/л в группе плацебо ($p < 0,001$). В группе витамина D по сравнению с плацебо отмечено снижение ПТГ на 17% до проведения паратиреоидэктомии ($p = 0,01$), увеличение МПК поясничного отдела позвоночника на 2,5% ($p = 0,01$) и уменьшения показателей маркера костной резорбции β -crossLaps на 22% ($p < 0,005$). Трабекулярный костный индекс не изменился на фоне терапии, но улучшился после выполнения паратиреоидэктомии. После операции уровень ПТГ оставался ниже в группе колекальциферола по сравнению с группой плацебо ($p = 0,04$). Показатели кальция плазмы крови и мочи не отличались между группами [56].

Таким образом, большинство имеющихся на сегодняшний день работ свидетельствует о безопасности назначения колекальциферола при манифестном ПГПТ. Учитывая недостаточное количество проспективных исследований в данной области, целесообразно использовать умеренные дозы колекальциферола и контролировать кальций крови и мочи при возмещении дефицита витамина D.

Заключение

Проблема дефицита витамина D в настоящее время приобретает особое значение. Согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям низкие уровни 25(OH)D выявляются в среднем у 80% лиц в общей популяции. Современные данные о метаболизме и биологических эффектах витамина D способствуют пониманию того, что его дефицит является фактором риска развития многих заболеваний, в том числе гиперпаратиреоза.

Неоднократно подтверждено, что ПГПТ часто ассоциирован с недостатком или дефицитом витамина D. Сопутствующий дефицит витамина D может приводить к более выраженному повышению ПТГ и усугублять клиническую картину ПГПТ, прежде всего за счет снижения МПК. Назначение умеренных доз колекальциферола при ПГПТ оправдано с позиции снижения ПТГ и профилактики послеоперационной гипокальциемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

МПК – минеральная плотность кости
нПГПТ – нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз
ОЩЖ – околощитовидные железы
ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

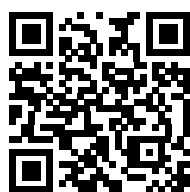
ПТГ – паратиреоидный гормон
25(OH)D – 25-гидроксиколекальциферол
1,25(OH)₂D – 1,25-дигидроксиколекальциферол D
Ca²⁺ – ионизированный кальций

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(6):40-77 [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):40-77 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201662640-77
2. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press, 2011.
3. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предупреждения. *Ожирение и метаболизм*. 2012;9(2):33-42 [Plesheva AV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin D and metabolism: facts, myths and misconceptions. *Obesity and Metabolism*. 2012;9(2):33-42 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet2012233-42
4. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60-84 [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya JE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84 (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl201662460-84
5. Walker MD, Cong E, Lee JA, et al. Low vitamin D levels have become less common in primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int*. 2015;26(12):2837-43. DOI:10.1007/s00198-015-3199-6
6. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3580-94. DOI:10.1210/jc.2014-1415
7. Bilezikian JP, Meng X, Shi Y, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism in women: A tale of two cities – New York and Beijing. *Int J Fertil Womens Med*. 2000;45(2):158-65.
8. Rao DS, Agarwal G, Talpos GB, et al. Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumor growth in primary hyperparathyroidism: A global perspective. *J Bone Miner Res*. 2002;17(2):75-80.
9. Jha S, Jayaraman M, Jha A, et al. Primary hyperparathyroidism: A changing scenario in India. *Indian J of Endocrinol Metab*. 2016;20(1):80-3. DOI:10.4103/2230-8210.172237
10. Norman J. Increased calcium intake may reduce risk of primary hyperparathyroidism. *BMI*. 2012;345:e6646. DOI:10.1136/bmj.e6646
11. Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med*. 1999;107(6):561-7. DOI:10.1016/s0002-9343(99)00294-6
12. Walker MD, Cong E, Lee JA, et al. Vitamin D in primary hyperparathyroidism: Effects on clinical, biochemical, and densitometric presentation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3443-51. DOI:10.1210/jc.2015-2022
13. Özbey N, Erbil Y, Ademoğlu E, et al. Correlations between vitamin D status and biochemical/clinical and pathological parameters in primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2006;30(3):321-6. DOI:10.1007/s00268-005-0239-y
14. Silverberg SJ. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2007;22(2):100-4. DOI:10.1359/jbmr.07s202
15. Пампутис С.Н., Александров Ю.К., Лопатникова Е.Н. Значение витамина D в диагностике и лечении гиперпаратиреоза. *Альманах клинической медицины*. 2014;32:56-60 [Pamputis SN, Alexandrov YuK, Lopatnikova EN. Vitamin D value in diagnosis and treatment of hyperparathyroidism. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;32:56-60 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2014-32-56-60
16. Kontogeorgos G, Trimpou P, Laine CM, et al. Normocalcaemic, vitamin D-sufficient hyperparathyroidism – high prevalence and low morbidity in the general population: A long-term follow-up study, the WHO MONICA project, Gothenburg, Sweden. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(2):277-84. DOI:10.1111/cen.12819
17. Salcuni AS, Battista C, Pugliese F, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: an update. *Minerva Endocrinol*. 2020;26. DOI:10.23736/S0391-1977.20.03215-0
18. Schini M, Jacques RM, Oakes E, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: Study of its prevalence and natural history. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):1171-86. DOI:10.1210/clinem/dgaa084
19. Zavatta G, Clarke BL. Normocalcemic hyperparathyroidism: A heterogeneous disorder often misdiagnosed? *JBMR Plus*. 2020;4(8):e10391. DOI:10.1002/jbmr.4.10391
20. Babwah F, Buch HN. Normocalcaemic primary hyperparathyroidism: A pragmatic approach. *J Clin Pathol*. 2018;71(4):291-7. DOI:10.1136/jclinpath-2017-204455

21. Pawlowska M, Cusano NE. An overview of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22(6):413-21. DOI:10.1097/MED.0000000000000198
22. Cusano NE, Cipriani C, Bilezikian JP. Management of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):837-45. DOI:10.1016/j.beem.2018.09.009
23. Walker MD, Bilezikian JP. Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship. *Endocrine.* 2017;55(1):3-5. DOI:10.1007/s12020-016-1169-1
24. Jenkinson C. The vitamin D metabolome: An update on analysis and function. *Cell Biochem Funct.* 2019;37(6):408-23. DOI:10.1002/cbf.3421
25. Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):531-41. DOI:10.1016/j.beem.2011.05.003
26. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D and FGF23. *Annu Rev Med.* 2010;61(1):91-104. DOI:10.1146/annurev.med.051308.111339
27. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and vitamin D. *Compr Physiol.* 2016;6(2):561-601. DOI:10.1002/cphy.c140071
28. Samuel S, Sitrin MD. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. *Nutr Rev.* 2008;66(10 Suppl. 2):116-24. DOI:10.1111/j.1753-4887.2008.00094.x
29. Pendás-Franco N, García JM, Peña C, et al. DICKKOPF-4 is induced by TCF/β-catenin and upregulated in human colon cancer, promotes tumour cell invasion and angiogenesis and is repressed by 1α,25-dihydroxyvitamin D₃. *Oncogene.* 2008;27(32):4467-77. DOI:10.1038/onc.2008.88
30. Groschel C, Aggarwal A, Tennakoon S, et al. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on the Wnt pathway in non-malignant colonic cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;155:224-30. DOI:10.1016/j.jsbmb.2015.02.011
31. An BS, Tavera-Mendoza LE, Dimitrov V, et al. Stimulation of Sirt1-regulated FoxO protein function by the ligand-bound vitamin D receptor. *Mol Cell Biol.* 2010;30(20):4890-900. DOI:10.1128/MCB.00180-10
32. Chen A, Davis BH, Sitrin MD, et al. Transforming growth factor-β1 signaling contributes to Caco-2 cell growth inhibition induced by 1,25(OH)₂D₃. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;283(4):864-74. DOI:10.1152/ajpgi.00524.2001
33. Bhoora S, Pather Y, Marais S, Punchoo R. Cholecalciferol inhibits cell growth and induces apoptosis in the CaSki cell line. *Med Sci (Basel).* 2020;8(1):12. DOI:10.3390/medsci8010012
34. Bhoora S, Punchoo R. Policing cancer: Vitamin D arrests the cell cycle. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9296. DOI:10.3390/ijms21239296
35. Sergeev IN. Vitamin D and cellular Ca²⁺ signaling in breast cancer. *Anticancer Res.* 2012;32(1):299-302.
36. Canaff L, Hendy GN. Human calcium-sensing receptor gene: Vitamin D response elements in promoters P1 and P2 confer transcriptional responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Biol Chem.* 2002;277(33):30337-50. DOI:10.1074/jbc.M201804200
37. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, et al. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(5):506-13. DOI:10.1111/j.1365-2265.2005.02371.x
38. Battista C, Guarnieri V, Carnevale V, et al. Vitamin D status in primary hyperparathyroidism: effect of genetic background. *Endocrine.* 2017;55(1):266-72. DOI:10.1007/s12020-016-0974-x
39. Demiralay E. Comparison of proliferative activity in parathyroid glands in primary and secondary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2011;7(4):513-22. DOI:10.4183/aeb.2011.513
40. Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, et al. Vitamin D status in Japanese patients with hyperparathyroidism: Seasonal changes and effect on clinical presentation. *World J Surg.* 2002;26(8):937-41. DOI:10.1007/s00268-002-6622-z
41. Tassone F, Castellano E, Gianotti L, et al. Vitamin D deficiency does not affect the likelihood presurgical localization in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2016;22(2):205-9. DOI:10.4158/EP15977.OR
42. Viccica G, Cetani F, Vignali E, et al. Impact of vitamin D deficiency on the clinical and biochemical phenotype in women with sporadic primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2017;55(1):256-65. DOI:10.1007/s12020-016-0931-8
43. Moosgaard B, Christensen SE, Vestergaard P, et al. Vitamin D metabolites and skeletal consequences in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(5):707-15. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.03109.x
44. Walker MD, Nishiyama KK, Zhou B, et al. Effect of low vitamin D on volumetric bone mineral density, bone microarchitecture and stiffness in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):905-13. DOI:10.1210/jc.2015-4218
45. Walker MD, Saeed I, Lee JA, et al. Effect of concomitant vitamin D deficiency or insufficiency on lumbar spine volumetric bone mineral density and trabecular bone score in primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int.* 2016;27(10):3063-71. DOI:10.1007/s00198-016-3637-0
46. Aktas YB, Akyel A, Kan E, et al. Cardiac structure and functions in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(10):848-52. DOI:10.3275/8961
47. Walker MD, Cong E, Kepley A, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and subclinical cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):671-80. DOI:10.1210/jc.2013-3523
48. Stamateopoulos K, Athanasouli F, Pappa T, et al. Hemodynamic markers and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):2704-11. DOI:10.1210/jc.2013-4273
49. Ring M, Farahnak P, Gustavsson, et al. Arterial structure and function in mild primary hyperparathyroidism is not directly related to parathyroid hormone, calcium or vitamin D. *PLoS One.* 2012;7(7):e39519. DOI:10.1371/journal.pone.0039519
50. Norenstedt S, Pernow Y, Brismar K, et al. Primary hyperparathyroidism and metabolic risk factors, impact of parathyroidectomy and vitamin D supplementation, and results of a randomized double-blind study. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(6):795-804. DOI:10.1530/EJE-13-0547
51. Åberg V, Norenstedt S, Zedenius J, et al. Health-related quality of life after successful surgery for primary hyperparathyroidism: no additive effect from vitamin D supplementation: results of a double-blind randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(2):181-7. DOI:10.1530/EJE-14-0757
52. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al. No beneficial effects of vitamin D supplementation on muscle function or quality of life in primary hyperparathyroidism: results from a randomized controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(5):609-17. DOI:10.1530/EJE-14-0940
53. Kandil E, Tufaro AP, Carson KA, et al. Correlation of plasma 25-hydroxyvitamin D levels with severity of primary hyperparathyroidism and likelihood of parathyroid adenoma localization on sestamibi scan. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134(10):1071-5. DOI:10.1001/archotol.134.10.1071
54. Bilezikian JP, Brandl ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561-9. DOI:10.1210/jc.2014-1413
55. Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, Rao DS. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(6):797-803. DOI:10.1111/cen.12398
56. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: A randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):1072-80. DOI:10.1210/jc.2013-3978

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.01.2021



OMNIDOCTOR.RU