

ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ И ВИТАМИН D: СЛОЖНОСТИ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ

© Л.А. Суплотова¹, В.А. Авдеева^{1*}, А.С. Судницына², Л.Я. Рожинская³¹Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия²ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень, Россия³Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Гиперпаратиреоз представляет собой клинко-лабораторный синдром, характеризующийся гиперпродукцией паратиреоидного гормона клетками околощитовидных желез и подразделяющийся в зависимости от причины его возникновения на первичный, вторичный и третичный. К настоящему моменту опубликованы лишь единичные научные труды, посвященные особенностям взаимосвязи витамина D с различными формами гиперпаратиреоза, причин для этого может быть несколько. Во-первых, это связано с тем, что истинная распространенность дефицита витамина D на фоне гиперпаратиреоза неизвестна. Во-вторых, сложности в дифференциальной диагностике гиперпаратиреоза порой влекут за собой не всегда оправданное хирургическое вмешательство с потенциально возможным развитием осложнений, что, безусловно, представляет собой сферу достаточно узкого интереса как в эндокринологии в частности, так и в медицине в целом. В-третьих, бессимптомный, часто скрытый, латентный характер многообразия полиорганных клинических проявлений гиперпаратиреоза в сочетании с низкими уровнями 25(OH)D по мере прогрессирования заболевания может приводить к существенному снижению качества и продолжительности жизни пациентов. Совокупность этих доводов побудила нас обобщить все имеющиеся на сегодняшний день данные о сложностях взаимоотношений между витамином D и различными формами гиперпаратиреоза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперпаратиреоз; витамин D; 25(OH)D.

HYPERPARATHYROIDISM AND VITAMIN D: RELATIONSHIP DIFFICULTIES

© Liudmila A. Suplotova¹, Valeria A. Avdeeva^{1*}, Anna S. Sudnitsyna², Liudmila Y. Rozhinskaya³¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia²GBUZ TO «Regional Clinical Hospital № 1», Tyumen, Russia³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hyperparathyroidism is a clinical and laboratory syndrome characterized by hyperproduction of parathyroid hormone (PTH) by cells of the parathyroid glands (PTG) and is subdivided, depending on the cause of its occurrence, into primary (PHPT), secondary (SHPT) and tertiary hyperparathyroidism (THPT). To date, only a few scientific papers have been published on the features of the relationship between vitamin D and various forms of hyperparathyroidism, there may be several reasons for this. First, this is due to the fact that the true prevalence of vitamin D deficiency in hyperparathyroidism is unknown. Secondly, difficulties in the differential diagnosis of hyperparathyroidism sometimes entail not always justified surgical intervention with the potential development of complications, which, of course, is a rather narrow area of interest, both in endocrinology in particular and in medicine in general. Thirdly, the asymptomatic, often hidden, latent nature of the variety of multiple organ clinical manifestations of hyperparathyroidism, in combination with low levels of 25(OH)D, as the disease progresses, can lead to a significant decrease in the quality and life expectancy of patients. The combination of these arguments prompted us to summarize all the data available to date on the complexity of the relationship between vitamin D and various forms of hyperparathyroidism.

KEYWORDS: hyperparathyroidism; vitamin D; 25(OH)D.

ВСТУПЛЕНИЕ

Ассоциация между активной формой витамина D (кальцитриол, 1,25(OH)₂D) и паратиреоидным гормоном (ПТГ) представляет собой один из наиболее сложных и в то же время базовых механизмов регуляции костного гомеостаза. Процессы деминерализации и реминерализации кости находятся в непрерывном, скоординированном, динамическом равновесии с уровнем кальция в сыворотке крови, минимальные колебания которого

молниеносно приводят к активации сразу двух гормонов: кальцитриола и ПТГ [1]. Активная форма витамина D образуется из 7-дигидрохолестерола в результате действия 25-гидроксилазы (CYP2R1) в печени и 1-α-гидроксилазы (CYP27B1) в клетках проксимальных почечных канальцах. Уровень 1,25(OH)₂D₃ в крови зависит преимущественно от активности CYP27B1, который, в свою очередь, находится под стабильно жестким контролем ПТГ, как и процессы реабсорбции кальция в почечных канальцах. К базовым эффектам как кальцитриола, так



и ПТГ относится усиление резорбции кости путем стимуляции остеокластов к экспрессии рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANK) и лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) на клеточной мембране [2]. Взаимодействие лиганд-рецепторной связи RANK/RANKL на клетке-предшественнике остеокластов вызывает ее слияние с другими моноцитарными клетками, что приводит к образованию зрелого остеокласта. Остеокласты способствуют высвобождению кальция и коллагена для удаления коллагенового матрикса. Параллельно индукция кальцитриола под контролем ПТГ регулирует экспрессию эпителиального кальциевого канала (TRPV6 или CaT1) в энтероцитах, увеличивая кишечную абсорбцию кальция на 30–40% [3]. В целом витамин D вместе с ПТГ представляют собой «костный дуэт» эндокринной системы и играют решающую роль в поддержании гомеостаза кальция, а также адекватной минерализации костной ткани. Под лабораторно-клиническим синдромом, связанным с гиперфункцией околощитовидных желез (ОЩЖ), принято подразумевать гиперпаратиреоз. Различают первичную (ПГПТ), вторичную (ВГПТ) и третичную (ТГПТ) формы гиперпаратиреоза. При ПГПТ развивается автономная гиперпродукция ПТГ ОЩЖ (аденома, карцинома). ВГПТ возникает компенсаторно в ответ на длительно текущую гипокальциемию различного генеза и является прямым результатом патологических стимуляций избыточной продукции ПТГ (хроническая болезнь почек (ХБП), дефицит витамина D, патология желудочно-кишечного тракта и другие). Термин «третичный гиперпаратиреоз» впервые был предложен Goar. St [4], который в 1963 г. опубликовал в «Медицинском журнале Новой Англии» клиническое наблюдение за пациентом с ХБП, у которого развилась функциональная автономия ОЩЖ, результатом которой стало формирование аденомы.

Сбор информации для обзора литературы проводился при помощи полнотекстовых и библиографических баз данных (eLibrary, PubMed, Embase, Cochrane library) с использованием соответствующих ключевых слов (витамин D, ПТГ, гиперпаратиреоз, первичный гиперпаратиреоз, вторичный гиперпаратиреоз, третичный гиперпаратиреоз, vitamin D, PTH, hyperparathyroidism, primary hyperparathyroidism, secondary hyperparathyroidism, tertiary hyperparathyroidism), логических операторов (AND OR) и фильтров: 1) типы статей — клиническое исследование, систематический обзор, метаанализ; 2) дата публикаций — более 10 лет; 3) участники — люди. Найденные по запросу статьи просматривали на предмет их соответствия выбранным критериям и при положительном результате проводили анализ текста.

Первичный гиперпаратиреоз и витамин D

Имеется ряд фундаментальных гипотез о предполагаемой роли витамина D в патогенезе развития ПГПТ и его осложнений [5]. Одна из таких теорий предполагает, что ПТГ усиливает превращение 25(OH)D в 1,25(OH)₂D, активируя почечный фермент 1-α-гидроксилазу, при этом суммарная концентрация 25(OH)D снижается, что закономерно может привести к развитию его дефицита [6, 7]. Повышенные уровни 1,25(OH)₂D при ПГПТ, в свою очередь, могут подавлять дальнейший синтез активного витамина D из предшественников в коже и печени [8].

Другой взгляд на патофизиологию ПГПТ рассматривает дефицит 25(OH)D как провоцирующее событие, ведущее к гиперплазии ОЩЖ и последующим аденоматозным изменениям. Это связано со снижением экспрессии рецептора витамина D (vitamin D receptor — VDR) и кальций-чувствительного рецептора (CaSR) в гиперпластических и аденоматозных ОЩЖ, что может способствовать пролиферации клеток ОЩЖ и, следовательно, прогрессированию ПГПТ [9]. Помимо уточнения патогенетических аспектов, основным интересом целого ряда исследований являлось изучение влияния витамина D на клиническую, биохимическую и денситометрическую картину при ПГПТ. В абсолютном большинстве исследований отмечено, что пациенты с ПГПТ и дефицитом витамина D имеют более высокий уровень ПТГ, больший вес аденомы, а также более низкий уровень минеральной плотности костной ткани (МПК), особенно в кортикальных областях, где именно при гиперпаратиреозе обмен костной ткани высок и, соответственно, повышен риск переломов [10–19] в сравнении пациентами, имеющими оптимальный уровень 25(OH)D. Основной целью работы С. Battista et al. [20] являлось исследование взаимосвязи между дефицитом 25(OH)D и ПГПТ, а также выявление закономерности между статусом витамина D и генетическим фоном. В исследование включены 88 пациентов с ПГПТ (средний уровень кальция 11,2 мг/дл, ПТГ 247 пг/мл, 25(OH)D 12,3 нг/мл) и их условно здоровые родственники (1-й линии родства) без ПГПТ. Помимо оценки уровня 25(OH)D и витамин D-связывающего белка (DBP), исследователи генотипировали два самых распространенных полиморфизма DBP (rs7041 и rs4588), которые могли бы повлиять на сродство к метаболитам витамина D. Авторы пришли к выводу, что низкие уровни 25(OH)D регистрировались чаще при ПГПТ по сравнению с контролем. К тому же было показано, что генетический полиморфизм существенно не влияет на низкие уровни 25(OH)D, наблюдаемые при ПГПТ. Различия между ПГПТ и контрольными группами сохранялись после корректировки на сезон, пол и креатинин сыворотки крови. Исследование G. Vicià et al. [21] посвящено оценке взаимосвязи между 25(OH)D в сыворотке крови и клиническим фенотипом. В исследование включены 215 итальянских женщин европеоидной расы со спорадическим ПГПТ, не принимавших добавки витамина D. Средний уровень 25(OH)D находился в диапазоне дефицита (16 нг/мл), при этом только 7% обследованных имели достаточный уровень витамина D (≥ 30 нг/мл). При многофакторном регрессионном анализе уровень 25(OH)D в сыворотке значимо коррелировал с возрастом ($r=-0,18$; $p=0,005$), ИМТ ($r=-0,23$; $p=0,049$), ПТГ ($r=-0,01$; $p=0,023$), костной формой щелочной фосфатазы ($r=-0,01$; $p=0,023$) и скоростью клубочковой фильтрации ($r=-0,09$; $p=0,001$), но не с МПК. Уровень 25(OH)D в сыворотке был выше у пациентов с нефролитиазом, чем у пациентов без него ($18,5 \pm 8,8$ vs $15,6 \pm 8,0$ нг/мл; $p=0,029$), тогда как между пациентами с переломом и без не было обнаружено статистически значимых различий ($16,8 \pm 9,3$ vs $16,0 \pm 7,7$; $p=0,663$). Основываясь на этих данных, авторы пришли к выводу, что низкий уровень витамина D связан с более тяжелым течением ПГПТ лабораторно (ПТГ и костная форма щелочной фосфатазы), но не клинически (нефролитиаз и переломы). Эти результаты в целом подтверждают

результаты аналогичного исследования, проведенного M. Walker et al [22]. При этом учитывая, что степень дефицита витамина D тесно сопряжена с тяжестью ПГПТ, пациенты с низким уровнем 25(OH)D имеют более высокий риск развития тяжелой послеоперационной гипокальциемии и синдрома «голодных костей» [23], а также повышенный уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Стоит отметить, что самостоятельно ПГПТ также отрицательно влияет на сердечно-сосудистую систему, а анализ взаимосвязи подобного влияния привлекает пристальное внимание многих зарубежных и отечественных исследователей [25–30]. Наряду с классическими рисками кардиоваскулярной патологии рассматриваются и другие патогенетические механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы у пациентов с ПГПТ, которые реализуются путем воздействия на эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудистой стенки и систему ангиотензина II, способствуя развитию атеросклероза, гиперфункции и гипертрофии миокарда левого желудочка, а также прогрессированию сердечной недостаточности с развитием внезапной сердечной смерти [29, 30]. Не менее актуальны и вопросы ведения пациентов на до- и послеоперационном этапе. В исследовании R. Randle et al. [31] 1015 (54%) пациентов с нормальным уровнем витамина D и 872 (46%) пациента с дефицитом витамина D подверглись паратиреоидэктомии по поводу ПГПТ. Дефицит витамина D был связан с более высоким предоперационным уровнем ПТГ (медиана (Me) 90 vs 77 пг/мл, $p < 0,001$) и кальция (Me 10,5 vs 10,4 мг/дл, $p < 0,001$) по сравнению с адекватным уровнем витамином D. Похожие результаты получены в работе G. Carvalho [32], в которой среди 1347 пациентов предоперационный уровень общего кальция и дефицит витамина D были значимыми факторами риска послеоперационной гипокальциемии. Основываясь на этих наблюдениях, можно предположить, что предоперационная коррекция дефицита витамина D может улучшить уровень кальция после оперативного лечения и, соответственно, снизить вероятность развития ассоциированных с гипокальциемией осложнений [33]. Однако некоторые исследователи с осторожностью рекомендуют применение витамина D при ПГПТ из-за опасности гиперкальциемии и гиперкальциурии [34–36]. Тем не менее эти предостережения основаны на ранних, отдельно взятых выводах и единичных мнениях экспертов, а не на хорошо спланированных крупномасштабных рандомизированных клинических исследованиях [35, 37]. Систематический обзор и метаанализ 11 статей, опубликованных в PubMed, Cochrane library и Embase, показал, что в зависимости от времени вмешательства лечение витамином D значительно снижало уровень ПТГ и щелочной фосфатазы, не вызывая при этом лабораторных осложнений, связанных с избытком кальция [38]. Также в недавнем отчете L. Rolighed et al. [39] установлено, что предоперационная доза витамина D уменьшила резорбцию костей и улучшила МПК перед оперативным вмешательством по поводу ПГПТ. В метаанализе 10 исследований, включавших 340 пациентов с ПГПТ с различными исходными уровнями 25(OH)D в сыворотке, в диапазоне доз от 800 МЕ в день до 50 000 МЕ 2 раза в неделю, не было значительного ухудшения гиперкальциемии после приема витамина D [40]. Сопутствующий уровень ПТГ

в сыворотке снизился в среднем на 33% ($p = 0,003$) [40]. Важность поддержания нормальной концентрации 25(OH)D в сыворотке связана с патофизиологическими процессами, ведущими к гиперпродукции ПТГ при ПГПТ. Недостаточность витамина D может стимулировать дальнейший синтез и секрецию ПТГ и привести к дальнейшему увеличению ПТГ [40–43]. Важной представляется проблема безопасности использования добавок витамина D при ПГПТ. В метаанализе H. Loh et al. и A. Song et al. обнаружили, что даже в диапазоне высоких концентраций 25(OH)D экскреция кальция в сыворотке и моче остается стабильной [44, 45]. В настоящее время нет единого мнения о том, как именно и, главное, какими дозами следует управлять дефицитом витамина D при ПГПТ [45], поэтому вопрос о схемах терапии колекальциферолом до сих пор остается открытым. Тем не менее, несмотря на неопределенность в отношении оптимального значения [46], кажется разумным, основываясь на доказательствах, рекомендовать уровни витамина D более 30 нг/мл и при ПГПТ.

Вторичный гиперпаратиреоз и витамин D

Зачастую в зарубежной литературе этиологические причины ВГПТ условно подразделяют на два подвида: уремический (подчеркивая значимость развития данной патологии у пациентов с ХБП) и неуремический. Под уремическим ВГПТ подразумеваются минеральные и костные нарушения, развивающиеся на фоне ХБП, которые влекут за собой целый каскад осложнений и представляют собой сферу отдельных интересов и исследований [47, 48]. К подгруппе неуремических причин относятся прежде всего дефицит витамина D или нарушение его метаболизма, а также синдром мальабсорбции при патологии желудочно-кишечного тракта. Ведущим фактором в патогенезе данного подвида ВГПТ является длительный, тяжелый дефицит витамина D и кальцитриола, снижение активности кальцийчувствительных (CaSR) и витамин-D-чувствительных (VDR) рецепторов в ОЩЖ, а также резистентность костной ткани к кальциемическому эффекту ПТГ, фактору роста фибробластов 23 (FGF-23) и др. [49]. Снижение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови ниже оптимальных значений приводит к уменьшению всасывания кальция в кишечнике и, соответственно, создает условия для развития устойчивой гипокальциемии. В ответ на это закономерно увеличивается функциональная активность ОЩЖ, которые пытаются нормализовать уровень кальция в сыворотке крови, активно мобилизуя его из скелета [50]. Ускоренный метаболизм костной ткани с преобладанием костной резорбции в первую очередь связан с потерей костной массы в кортикальном слое кости, при этом трабекулярная его часть остается относительно интактной. Несмотря на многочисленные метаанализы, включая крупные рандомизированные клинические испытания, одно из центральных противоречий в исследованиях, посвященных витамину D, базируется на определении его диагностических уровней [51]. Во-первых, это связано с отсутствием стандартизированных лабораторных исследований для определения 25(OH)D, что исключает возможность объединения имеющих исследовательских данных и, следовательно, не позволяет уточнить статус витамина D в региональном и мировом масштабе [52, 53]. Во-вторых, использование многообразия различных

метаболитов и биомаркеров, применяемых для диагностики дефицита или недостаточности витамина D, также вызывает путаницу. Учитывая жесткость контроля концентрации кальция в плазме с помощью кальцитропных гормонов, регулирующих его абсорбцию и выведение, а также взаимодействие ПТГ, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и FGF-23, логично сосредоточить внимание на одном из таких факторов в качестве потенциального биомаркера. Согласно физиологической парадигме, дефицит витамина D приводит к повышенной секреции ПТГ для поддержания гомеостаза кальция, что происходит за счет увеличения метаболизма костной ткани. Однако порог (точка перегиба, точка отсечения или точка разрыва), при котором ПТГ явно повышается, когда уровни $25(\text{OH})\text{D}$ физиологически низки, остается нерешенным [54]. Сразу несколько исследований продемонстрировало, что сывороточный ПТГ обратно пропорционален $25(\text{OH})\text{D}$ [55, 56]. Более чем в 70 исследованиях сообщается о колебаниях уровней $25(\text{OH})\text{D}$ от 10 до 50 нг/мл, которые приводят к снижению уровня ПТГ [57]. Большинство показывает, что концентрации ПТГ в сыворотке начинают снижаться, когда уровни $25(\text{OH})\text{D}$ повышаются до 15–20 нг/мл и максимально подавляются при 30–40 нг/мл (75–100 нмоль/л) [58–60]. Так, например, J. Olmos et al. [61] предположили, что пороговое значение уровня $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови, равное 75 нмоль/л (30 нг/мл), необходимо для предотвращения ВГПТ и потери МПК в бедренной кости. Эти данные противоречат результатам M. Shen et al. [62], где уровни ПТГ достигают стабильного плато при показателе $25(\text{OH})\text{D}$, равном 42,86 нмоль/л (17,144 нг/мл). Это позволило авторам сделать вывод, что оптимальный порог $25(\text{OH})\text{D}$ для здоровья костей составляет от 40 до 50 нмоль/л (от 16 до 20 нг/мл), и именно это значение является порогом клинического принятия решения. В другом исследовании Q. Zhang et al. [63] сообщили, что наиболее оптимальные уровни $25(\text{OH})\text{D}$ находятся в диапазоне от 30 до 50 нмоль/л (12–20 нг/мл) на основе уровней ПТГ, которые имеют тенденцию к резкому увеличению при достижении указанных уровней $25(\text{OH})\text{D}$. Полученные данные согласуются и с исследованием A. AlQuaiz et al. [64], где при помощи ROC-анализа установлено пороговое значение $25(\text{OH})\text{D}$ для здоровья костной тка-

ни, которое составляет 30,0 нмоль/л (12 нг/мл). Однако, принимая во внимание, что сама концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ не подвержена влиянию жесткой физиологической регуляции, в последние годы достаточно активно обсуждается вклад других потенциальных маркеров, связанных с метаболизмом $25(\text{OH})\text{D}$. При этом установить их истинную роль в определении порогового уровня $25(\text{OH})\text{D}$ не представляется возможным из-за отсутствия достаточной доказательной базы их применения клинической в практике.

Третичный гиперпаратиреоз и витамин D

Поиск научных статей, в которых описывался патогенез развития ТГПТ у пациентов с дефицитом витамина D, в базах данных eLibrary, Pubmed, Embase, Cochrane library положительных результатов не дал [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, многие аспекты, связанные с дефицитом $25(\text{OH})\text{D}$ при гиперпаратиреозе, остаются не до конца изученными, и в настоящий момент отсутствуют единые, четкие рекомендации относительно заместительной терапии витамином D у таких пациентов, поэтому для определения оптимальных «пороговых» уровней $25(\text{OH})\text{D}$ и адекватных схем лечения у пациентов с гиперфункцией ОЩЖ необходимо более детальное изучение данной темы с параллельным проведением крупных клинических испытаний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 19-15-00243, <https://rscf.ru/project/19-15-00243/>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Захарова И.Н., Яблочкова С.В., Дмитриева Ю.А. Известные и неизвестные эффекты витамина D // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — №2. — С. 20-25. [Zakharova IN, Yablochkova SV, Dmitrieva YuA. Well-known and Indeterminate Effects of Vitamin D. *Current Pediatrics*. 2013;12(2):20-25. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i2.616>
- Duque EJ, Elias RM, Moysés RMA. Parathyroid Hormone: A Uremic Toxin. *Toxins (Basel)*. 2020;12(3):189. doi: <https://doi.org/10.3390/toxins12030189>
- Vélayoudom-Céphise F-L, Wémeau J-L. Primary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;76(2):153-162. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.03.022>
- Goar St. Case records of Massachusetts general hospital. *N Engl J Med*. 1963;268:943-953
- Walker MD, Bilezikian JP. Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship. *Endocrine*. 2017;55(1):3-5. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1169-1>
- Clements MR, Davies M, Hayes ME, et al. The role of $1,25$ -dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37(1):17-27. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb02278.x>
- Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Physiol*. 1999;277(2):F157-F175. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1999.277.2.F157>
- Clements MR, Davies M, Fraser DR, et al. Metabolic inactivation of vitamin D is enhanced in primary hyperparathyroidism. *Clin Sci*. 1987;73(6):659-664. doi: <https://doi.org/10.1042/cs0730659>
- Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, et al. Decrease in vitamin D receptor and calcium-sensing receptor in highly proliferative parathyroid adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(4):403-411. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480403>
- 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):506-513. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02371.x>
- Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, et al. A very high incidence of low 25 hydroxy-vitamin D serum concentration in a French population of patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(6):511-515. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03344140>

12. Rao DS, Honasoge M, Divine GW, et al. Effect of Vitamin D Nutrition on Parathyroid Adenoma Weight: Pathogenetic and Clinical Implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1054-1058. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.3.6440>
13. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and not 1,25-dihydroxyvitamin D is associated with parathyroid adenoma secretion in primary hyperparathyroidism: a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(2):237-244. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02197>
14. Raef H, Ingemansson S, Sobhi S, et al. The effect of vitamin D status on the severity of bone disease and on the other features of primary hyperparathyroidism (pHPT) in a vitamin D deficient region. *J Endocrinol Invest.* 2004;27(9):807-812. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346273>
15. Özbek 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):321-326. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0239-y>
16. 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):561-567. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00294-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00294-6)
17. Moosgaard B, Christensen SE, Vestergaard P, et al. Vitamin D metabolites and skeletal consequences in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(5):707-715. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03109.x>
18. Inoue Y, Kaji H, Hira I, et al. Vitamin D Status Affects Osteopenia in Postmenopausal Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Endocr J.* 2008;55(1):57-65. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.K07-102>
19. Nordenström E, Westerdaal J, Lindergård B, et al. Multifactorial risk profile for bone fractures in primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2002;26(12):1463-1467. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6433-2>
20. Battista C, Guarnieri V, Carnevale V, et al. Vitamin D status in primary hyperparathyroidism: effect of genetic background. *Endocrine.* 2017;55(1):266-272. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0974-x>
21. Viceda 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):256-265. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0931-8>
22. 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):3443-3451. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2022>
23. Souberbielle J-C, Bienaimé F, Cavalier E, Cormier C. Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT). *Ann Endocrinol (Paris).* 2012;73(3):165-169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2012.04.008>
24. Walker MD, Fleischer JB, Di Tullio MR, et al. Cardiac Structure and Diastolic Function in Mild Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2172-2179. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2072>
25. Торосян М.Р., Киселева Т.П., Чжен Т.Р. Клинико-метаболические нарушения при первичном гиперпаратиреозе // *Доктор.Ру.* — 2020. — Т. 19. — №2. — С. 51-55. [Torosyan MR, Kiseleva TP, Chzhen TR. Kliniko-metabolicheskie narusheniya pri pervichnom giperparatireoze. *Doktor.Ru.* 2020;19(2):51-55. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-2-51-55>
26. Каронова Т.Л., Погосян К.А., Яневская Л.Г., и др. Механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при заболеваниях околощитовидных желез // *Артериальная гипертензия.* — 2021. — Т. 27. — №1. — С. 64-72. [Karonova TL, Pogosyan KA, Yanevskaya LG, et al. Parathyroid gland disorders and cardiovascular disease. *Arterial Hypertension.* 2021;27(1):64-72. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-1-64-72>
27. Добрева Е.А., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Кардиоваскулярные нарушения у пациентов с первичным гиперпаратиреозом по данным регистра // *Профилактическая медицина.* — 2020. — Т. 23. — №6. — С. 26-35. [Dobrev EA, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. Cardiovascular disorders in patients with primary hyperparathyroidism according to registry data. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2020;23(6):26-35. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20202306226>
28. Яневская Л.Г., Каронова Т.Л., Слепцов И.В., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клинические формы и их особенности. Результаты ретроспективного исследования // *Клиническая и экспериментальная тиреологическая.* — 2019. — Т. 15. — №1. — С. 19-29. [Yanevskaya LG, Karonova TL, Sleptsov IV, et al. Primary hyperparathyroidism: clinical forms and their features. Retrospective study. *Clinical and experimental thyroidology.* 2019;15(1):19-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket10213>
29. Vaidya A, Brown JM, Williams JS. The renin-angiotensin-aldosterone system and calcium-regulatory hormones. *J Hum Hypertens.* 2015;29(9):515-521. doi: <https://doi.org/10.1038/jhh.2014.125>
30. Brown SJ, Ruppe MD, Tabatabai LS. The Parathyroid Gland and Heart Disease. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2017;13(2):49. doi: <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-49>
31. Randle RW, Balentine CJ, Wendt E, et al. Should vitamin D deficiency be corrected before parathyroidectomy? *J Surg Res.* 2016;204(1):94-100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.04.022>
32. Carvalho GB de, Giraldo LR, Lira RB, et al. Preoperative vitamin D deficiency is a risk factor for postoperative hypocalcemia in patients undergoing total thyroidectomy: retrospective cohort study. *Sao Paulo Med J.* 2019;137(3):241-247. doi: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.0336140319>
33. Kaderli RM, Riss P, Dunkler D, et al. The impact of vitamin D status on hungry bone syndrome after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(1):1-9. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0416>
34. Walker MD, Fleischer JB, Di Tullio MR, et al. Cardiac Structure and Diastolic Function in Mild Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2172-2179. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2072>
35. Zahran AA, Levin MA. Primary hyperparathyroidism. *Lancet.* 1997;349:1233-1238.
36. Tucci JR. Vitamin D therapy in patients with primary hyperparathyroidism and hypovitaminosis D. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):189-193. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0901>
37. Jithpratuck W, Garrett LH, Peiris AN. Treating vitamin D insufficiency in primary hyperparathyroidism: a cautionary tale. *Tenn Med.* 2011;104:47-49.
38. Song A, Zhao H, Yang Y, et al. Safety and efficacy of common vitamin D supplementation in primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D deficiency and insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(8):1667-1677. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01473-5>
39. 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):1072-1080. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3978>
40. 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: <https://doi.org/10.1111/cen.12398>
41. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53-58. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2704>
42. Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J Bone Miner Res.* 2011;26(3):455-457. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.328>
43. Chandran M, Hoeck HC, Wong HC, et al. Vitamin d status and its relationship with bone mineral density and parathyroid hormone in southeast asian adults with low bone density. *Endocr Pract.* 2011;17(2):226-234. doi: <https://doi.org/10.4158/EP10202.OR>
44. Song A, Zhao H, Yang Y, et al. Safety and efficacy of common vitamin D supplementation in primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D deficiency and insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(8):1667-1677. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01473-5>
45. Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS, Vethakkan SR. Effect of vitamin D replacement in primary hyperparathyroidism with concurrent vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Endocrinol.* 2019;44(2):221-231. doi: <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.17.02584-6>
46. Walker MD, Bilezikian JP. Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship. *Endocrine.* 2017;55(1):3-5. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1169-1>

47. Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек // *Остеопороз и остеопатии*. — 2017. — Т. 20. — №2. — С. 63-68. [Egshatyan LV, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LY. Secondary and tertiary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(2):63-68. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2017263-68>
48. Мокрышева Н.Г., Егшатын Л.В. *Минерально-костный обмен при хронической болезни почек*. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2020. — 424 с. [Mokrysheva NG, Egshatyan LV. *Mineral'no-kostnyi obmen pri khronicheskoi bolezni pochek*. Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2020. 424 p. (In Russ.)].
49. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Трудности дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпаратиреоза // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — №3. — С. 48-53. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. Challenges in differential diagnosis between primary and secondary forms of hyperparathyroidism. *Obesity and metabolism*. 2017;14(3):48-53. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2017348-53>
50. McDermott M. *Endocrine Secrets*. 4-е издание, исправ. и дополн., пер. с англ. М.: Издательский дом БИНОМ; 2017. 584 с. [McDermott M. *Endocrine Secrets*. 4-e izdanie. Moscow: Izdatel'skii dom BINOM; 2017. 584 p. (In Russ.)].
51. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(8):466-479. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.31>
52. Binkley N, Dawson-Hughes B, Durazo-Arzu R, et al. Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;173:117-121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.002>
53. Heijboer AC, Blankenstein MA, Kema IP, Buijs MM. Accuracy of 6 Routine 25-Hydroxyvitamin D Assays: Influence of Vitamin D Binding Protein Concentration. *Clin Chem*. 2012;58(3):543-548. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.176545>
54. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D Deficiency — Is There Really a Pandemic? *N Engl J Med*. 2016;375:1817-1820. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmp1608005>
55. Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, et al. Effect of Vitamin D Intake on Seasonal Variations in Parathyroid Hormone Secretion in Postmenopausal Women. *N Engl J Med*. 1989;321(26):1777-1783. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198912283212602>
56. Lips P, Wiersinga A, Van Ginkel FC, et al. The Effect of Vitamin D Supplementation on Vitamin D Status and Parathyroid Function in Elderly Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(4):644-650. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-67-4-644>
57. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Bone Health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):E436-E446. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1886>
58. Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, et al. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(3):602-609. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.3.602>
59. Ginde AA, Wolfe P, Camargo CA, Schwartz RS. Defining vitamin D status by secondary hyperparathyroidism in the U.S. population. *J Endocrinol Invest*. 2012;35:42-48. doi: <https://doi.org/10.3275/7742>
60. Monk RD, Bushinsky DA. Making Sense of the Latest Advice on Vitamin D Therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(6):994-998. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2011030251>
61. Olmos JM, Hernández JL, García-Velasco P, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):105-113. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3219-6>
62. Shen M, Li Z, Lv D, et al. Seasonal variation and correlation analysis of vitamin D and parathyroid hormone in Hangzhou, Southeast China. *J Cell Mol Med*. 2020;24(13):7370-7377. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15330>
63. Zhang Q, Shi L, Peng N, et al. Serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and its association with bone mineral density and serum parathyroid hormone levels during winter in urban males from Guiyang, Southwest China. *Br J Nutr*. 2016;115(6):960-966. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114515005383>
64. AlQuaiz AM, Mujammami M, Kazi A, et al. Vitamin D cutoff point in relation to parathyroid hormone: a population based study in Riyadh city, Saudi Arabia. *Arch Osteoporos*. 2019;14(1):22. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-019-0565-6>
65. Берсенева Г.А., Ильичева Е.А., Булгатов Д.А. Спорные вопросы этиологии и патогенеза третичного гиперпаратиреоза // *Acta biomedica scientifica*. — 2019. — Т. 4. — №5. — С. 104-115. [Bersenev GA, Ilyicheva EA, Bulgatov DA. Disputable Issues of Etiology and Pathogenesis of Tertiary Hyperparathyroidism. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(5):104-115. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.5.17>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Авдеева Валерия Александровна**, к.м.н. [Valeria A. Avdeeva, MD, PhD]; адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54 [address: 54 Odesskaya street, 625023 Tyumen, Russia]; ORCID: 0000-0002-8642-9435; eLibrary SPIN: 3215-0880; e-mail: dr.avdeeva@yahoo.com

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Liudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor]; ORCID: 0000-0001-9253-8075; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: suplotovala@mail.ru
Судницына Анна Сергеевна [Anna S. Sudnitsyna, MD]; ORCID: 0000-0002-1932-1686; eLibrary SPIN: 2347-6680; e-mail: dr.sudnitsyna@mail.ru

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: 0000-0001-7041-0732; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: irozhinskaya@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 31.01.2022. Одобрена к публикации: 09.03.2022.

ЦИТИРОВАТЬ:

Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Судницына А.С., Рожинская Л.Я. Гиперпаратиреоз и витамин D: сложности взаимоотношений // *Остеопороз и остеопатии*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 23-28. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12944>

TO CITE THIS ARTICLE:

Suplotova LA, Avdeeva VA, Sudnitsyna AS, Rozhinskaya LY. Hyperparathyroidism and Vitamin D: Relationship Difficulties. *Osteoporosis and bone diseases*. 2022;25(1):23-28. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12944>