

Асоціативні зв'язки між ожирінням і ступенем забезпеченості вітаміном D як чинником ризику первинного гіперпаратиреозу



О. А. Гончарова^{1,2}, В. М. Дубовик¹

¹ Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України, Харків

² Харківський національний медичний університет

За даними літератури, при первинному гіперпаратиреозі (ПГПТ) частіше, ніж за його відсутності, має місце дефіцит вітаміну D [1, 2]. Наявність асоціативних зв'язків між дефіцитом вітаміну D і ПГПТ пов'язують із декількома механізмами:

- паратиреоїдний гормон (ПТГ) сприяє перетворенню 25-гідроксивітаміну D (25(ОН)D) на 1,25-дигідроксивітамін D (1,25(ОН)2D) шляхом стимуляції активності ниркової 1 α -гідроксилази [3];
- підвищений рівень 1,25(ОН)2D за ПГПТ впливає на статус вітаміну D шляхом інгібування його продукції у шкірі та подальшої трансформації в печінці [4];
- період напівжиття 25(ОН)D — печінкового продукту також може зменшуватися за ПГПТ через збільшення метаболічного кліренсу на тлі підвищеної інактивації в печінці [5];
- хронічний дефіцит вітаміну D стимулює активність прищитоподібних залоз (ПЩЗ) та може бути причиною розвитку їх гіперплазії і автономних аденوماتозних змін [6].

Ще 40 років тому вперше відзначено, що на тлі дефіциту вітаміну D перебіг ПГПТ є тяжчим [4]. За даними декількох досліджень, нижчий рівень 25(ОН)D за ПГПТ асоціюється з більшою масою

аденоми, значним підвищенням рівня ПТГ, кальцію, виразнішим стоншенням кісток, зниженням їх мінеральної щільності та появою радіологічних ознак ПГПТ (фіброзно-кістозний остеїт) [4, 6, 7].

Важливим чинником, який впливає на рівень 25(ОН)D, вважають збільшення частоти ожиріння, що асоціюється зі зменшенням вмісту 25(ОН)D через низку потенційних механізмів [8]. Також слід урахувувати вплив кліматичних умов на продукцію вітаміну D у шкірі [5, 7].

Мета роботи — встановити забезпеченість вітаміном D хворих на ендокринну патологію з урахуванням клімату України та оцінити вплив ожиріння на рівень вітаміну D і розвиток гіперкальціємії як ознаки первинного гіперпаратиреозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У 145 хворих, які перебували у клініці Інституту проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України з приводу різної ендокринної патології, досліджено індекс маси тіла і рівень кальцію та вітаміну D у сироватці крові. Концентрацію кальцію визначали фотоколориметричним методом за допомогою набору «СпЛ» (Україна) (лабораторна

Гончарова Ольга Аркадіївна, д. мед. н., проф., проф. кафедри ендокринології та дитячої ендокринології Харківського національного медичного університету; ст. наук. співр. хірургічного відділу ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». E-mail: oaggoncharova18@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5864-568>; Дубовик Віктор Миколайович, к. мед. н., ст. наук. співр. хірургічного відділу. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4260-6070>

норма — 2,1—2,5 ммоль/л), вміст вітаміну D — імуноферментним методом за допомогою набору 25-OH Vitamin D (total) (ELISA, Німеччина).

Проаналізовано частоту недостатності та дефіциту вітаміну D у групах з ожирінням та без нього: адекватним вважали рівень вітаміну D ≥ 30 нг/мл, недостатністю — 20—30 нг/мл, дефіцитом < 20 нг/мл, виразним дефіцитом < 10 нг/мл [9]. Також проаналізовано частоту ожиріння у групах із нормальним та зниженим рівнем вітаміну D.

Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики Харківського національного медичного університету (протокол № 2 від 19.02.2021).

Статистичну обробку отриманих даних проведено методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Microsoft Excel. Відповідність розподілу ознак закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Колмогорова—Смирнова. Оскільки розподіл відповідав зазначеному закону використовували методи параметричної статистики. Дані наведено у вигляді середнього арифметичного значення та похибки середнього арифметичного значення ($M \pm m$). Вірогідність різниці між середніми величинами визначали за t-критерієм Стюдента. Різницю вважали статистично значущою при рівні значущості ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ

Серед хворих переважали жінки (таблиця). За віком не виявлено статистично значущих відмінностей. Частка хворих на ожиріння у загальній вибірці становила 33,8 %, зокрема серед чоловіків — 28,6 %, серед жінок — 35,0 %.

Рівень кальцію в загальній групі становив у середньому ($2,39 \pm 0,02$) ммоль/л. Гіперкальціємію діагностовано у 24 (16,55 %) хворих. У пацієнтів з ожирінням концентрація кальцію становила в середньому ($2,42 \pm 0,02$) ммоль/л, в осіб з нормальною масою тіла — ($2,38 \pm 0,02$) ммоль/л, різниця між групами була статистично незначущою ($p > 0,05$).

Таблиця

Характеристика дослідженої групи

Кількість	Чоловіки (n = 28)	Жінки (n = 117)	Разом (n = 145)
Вік, роки	47,25 $\pm$ 1,79	46,93 $\pm$ 1,01	46,99 $\pm$ 0,80
Ожиріння	8 (28,6 %)	41 (35,0 %)	49 (33,8 %)

Вміст вітаміну D у крові у загальній вибірці в середньому становив ($22,95 \pm 0,73$) нг/мл і був статистично значущо ($p < 0,05$) нижчим в осіб з ожирінням порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла (відповідно ($20,95 \pm 1,39$) та ($24,09 \pm 0,81$) нг/мл, $p < 0,05$).

Установлено, що у когорті пацієнтів з ожирінням частка осіб із недостатністю вітаміну D (20—29 нг/мл) у 1,5 разу перевищувала таку серед хворих без ожиріння (рисунок).

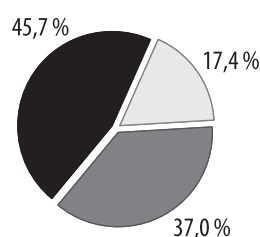
Таким чином, наявність ожиріння у хворих на ендокринну патологію статистично значущо не впливає на частоту гіперкальціємії. В осіб з ожирінням середній рівень вітаміну D у крові статистично значущо менший, а серед пацієнтів зі зниженим вмісту вітаміну D переважають особи з дефіцитом вітаміну D на відміну від хворих без ожиріння, у яких частіше трапляється недостатність вітаміну D.

ОБГОВОРЕННЯ

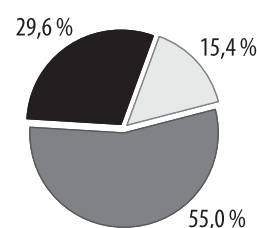
Серед хворих з різною ендокринною патологією знижена забезпеченість вітаміном D мала місце у 83,1 % випадків, а середній рівень вітаміну D у крові становив ($22,95 \pm 0,73$) нг/мл, тобто свідчив про недостатність.

Оскільки поширеність дефіциту вітаміну D у світі добре вивчено можна порівняти дані у різних місцевостях. Так, за даними дослідження Eurout-Seneca [10], у мешканців Північної Європи рівень 25(OH)D у середньому становить 40—50 нг/мл, що пов'язують зі світлішою шкірою та значною часткою в раціоні продуктів моря, тоді як у південноєвропейців цей показник становить 20—30 нг/мл. При обстеженні 1575 мешканців України віком 20—95 років установлено, що лише у 4,6 % осіб вміст 25(OH)D був

Хворі з ожирінням



Хворі без ожиріння



Вітамін D
□ Норма ■ Недостатність ■ Дефіцит

Рисунок. Розподіл хворих за ступенем забезпеченості вітаміном D залежно від наявності ожиріння

у межах норми, у 13,6 % відзначено недостатність, а у 81,8 % — дефіцит вітаміну D [11]. Серед хворих ревматологічного профілю, обстежених в обласній консультативній поліклініці м. Житомир, недостатність вітаміну D мали 18,0 % проконсультованих за рік хворих (переважно це були жителі міста (69,5 %)) [12]. Отже, проблема дефіциту вітаміну D є актуальною для різних країн. З огляду на розвиток патологічних процесів на тлі низького рівня вітаміну D є потреба в розробці диференційованої для різних кліматичних умов системи моніторингу ступеня забезпеченості населення вітаміном D [13, 14].

За отриманими нами даними, на тлі ожиріння рівень вітаміну D у крові статистично значущо знижувався, при цьому збільшувалася підгрупа з дефіцитом вітаміну D (< 20 нг/мл). У 16,5 % обстежених виявлено гіперкальціємію — провідний симптом ПГПТ, причому на тлі ожиріння вміст кальцію був вищим, ніж в осіб без ожиріння, але різниця не досягала рівня статистичної значущості.

З огляду на встановлені механізми асоціативних зв'язків між дефіцитом вітаміну D і ПГПТ, значну поширеність недостатнього забезпечення вітаміном D хворих з ендокринною патологією, наявність ожиріння (майже у третини хворих), збільшення ступеня дефіциту вітаміну D на тлі ожиріння, поєднання у хворих з ендокринопатіями дефіциту вітаміну D з ожирінням слід розцінювати як чинник ризику розвитку ПГПТ. У таких пацієнтів слід регулярно контролювати рівень кальцію в сироватці крові та ПТГ, а також підтримувати нормальну забезпеченість вітаміном D.

ВИСНОВКИ

У кліматичних умовах України у хворих на ендокринну патологію середній рівень забезпеченості вітаміном D відповідав недостатності ($(22,95 \pm 0,73)$ нг/мл).

Наявність ожиріння у хворих на ендокринну патологію асоціювалася зі статистично значущо нижчим забезпеченням вітаміном D та збільшенням майже у 1,5 разу частоти ожиріння у підгрупі з дефіцитом цього вітаміну (< 20 нг/мл).

У хворих на ендокринну патологію поєднання ожиріння і дефіциту вітаміну D слід розглядати як чинник ризику первинного гіперпаратиреозу. Такі хворі потребують регулярного контролю рівня кальцію в крові та паратгормону, а також медикamentозної підтримки для адекватного забезпечення вітаміном D.

Конфлікту інтересів немає.

Стаття в рамках НДР «Розроблення методологічних підходів до скринінгу, діагностики і менеджменту первинного гіперпаратиреозу для різних ланок системи охорони здоров'я». НАМН України 02.21 (2021—2023 рр.)

Участь авторів: О. А. Гончарова — концепція, дизайн дослідження, редагування статті; В. М. Дубовик — обстеження хворих, написання статті.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Souberbielle J-C, Bienaimé F, Cavalier E, Cormier C. Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT). *Annales d'Endocrinologie*. 2012;73(3):165-9. doi.org/10.1016/j.ando.2012.04.008.
2. Walker MD, Bilezikian JP. Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship. *Endocrine*. 2017;55:3-5. doi.org/10.1007/s12020-016-1169-1.
3. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3570-9. doi: 10.1210/jc.2014-1414.
4. 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.
5. Sempos CT, Binkley N. 25-Hydroxyvitamin D assay standardisation and vitamin D guidelines paralysis. *Public Health Nutr*. 2020;23(7):1153-64. doi:10.1017/S1368980019005251.
6. Lindeman BM, Pesce CE, Tsai HL, et al. Lower vitamin D levels in surgical hyperparathyroidism versus thyroid patients. *Am Surg*. 2014;80(5):505-10. PMID: 24887732 PMID: PMC4362715.
7. Liu Y, Guo S, Wu J, et al. Changes in clinical patterns of Chinese patients with primary hyperparathyroidism in the past 12 years: a single-center experience. *Endocr Connect*. 2021;10(11):1428-34. doi:10.1530/EC-21-0382.
8. Jorde R, Sneve M, Hutchinson M, Emaus N, Figenschau Y, Grimnes G. Tracking of serum 25-hydroxyvitamin D levels during 14 years in a population-based study and during 12 months in an intervention study. *Am J Epidemiol*. 2010;171(8):903-8. doi: 10.1093/aje/kwq005.
9. Bjerg LN, Halgreen JR, Hansen SH, Morris HA, Jørgensen NR. An evaluation of total 25-hydroxyvitamin D assay standardization: Where are we today? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;190:224-33. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.03.015.
10. Vanderwielen RP, de Groot LCPGM, van Staveten WA, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet*. 1995;346:207-10. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91266-5.
11. Povoznyuk V, Pankiv I. Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Population of Bukovyna and Subcarpathia. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2016;4(76):22-5. https://doi.org/10.22141/2224-0721.4.76.2016.77793.
12. Крикливець Л. С., Крикливець С. Ю., Латаш С. О., Медведєв О. В. Про рівні вітаміну D у вибірковій когорті хворих ревматологічного про-

- філю консультативної поліклініки Житомира. Український ревматологічний журнал. 2018;(3):72-75.
13. Kaminskyi OV, Pankiv VI, Pankiv IV, Afanasyev DE. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Region Chernivtsi (pilot project). *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2018 Dec;23:442-51. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-442-451. PMID: 30582861.
 14. Goncharova OA, Arkhipkina TL, Bondarenko VO, Lyubimova LP. Vitamin D status and features of the immune status in women with autoimmune thyroiditis in the postmenopausal period. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2020;1(69):51-6. doi: <http://doi.org/10.30978/CEES-2020-1-51> (in Ukrainian).

РЕЗЮМЕ

Установлено наявність і механізми асоціативних зв'язків між дефіцитом вітаміну D і первинним гіперпаратиреозом. На рівень 25(OH)D впливають кліматичні умови та наявність ожиріння.

Мета роботи — встановити забезпеченість вітаміном D хворих на ендокринну патологію з урахуванням клімату України та оцінити вплив ожиріння на рівень вітаміну D і розвиток гіперкальціємії як ознаки первинного гіперпаратиреозу.

Матеріали та методи. У 145 хворих (28 чоловіків та 117 жінок), які перебували у клініці Інституту проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України з приводу різної ендокринної патології, досліджено індекс маси тіла та рівень кальцію і вітаміну D у сироватці крові. Проаналізовано частоту недостатності та дефіциту вітаміну D, а також гіперкальціємії у групах з ожирінням та без нього.

Результати. Частка хворих з ожирінням у загальній вибірці становила 33,8%, серед чоловіків — 28,57%, серед жінок — 35,04% ($p < 0,05$). Рівень кальцію в крові становив у середньому ($2,39 \pm 0,02$) ммоль/л. Гіперкальціємію діагностовано у 16,55% пацієнтів, ожиріння — у 33,49%. На тлі ожиріння рівень кальцію становив у середньому ($2,42 \pm 0,02$) ммоль/л, а в осіб з нормальною масою тіла — ($2,38 \pm 0,02$) ммоль/л ($p > 0,05$). Середній рівень вітаміну D у крові у загальній вибірці становив ($22,95 \pm 0,73$) нг/мл і був статистично значущо нижчим в осіб з ожирінням порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла (відповідно ($20,95 \pm 1,39$) та ($24,09 \pm 0,81$) нг/мл, $p < 0,05$). Аналіз розподілу хворих залежно від ступеня забезпеченості вітаміном D виявив, що в когорті зі зниженою забезпеченістю вітаміном D та наявністю ожиріння кількість осіб з дефіцитом вітаміну D (20—29 нг/мл) була у 1,5 разу більшою, ніж у групі без ожиріння.

Висновки. У кліматичних умовах України у хворих з ендокринною патологією середній рівень забез-

печеності вітаміном D відповідав його недостатності ($22,95 \pm 0,73$) нг/мл). Наявність ожиріння у хворих з ендокринною патологією асоціювалася зі статистично значущо нижчою забезпеченістю вітаміном D і збільшенням у 1,5 разу кількості осіб з дефіцитом вітаміну D (< 20 нг/мл). У хворих на ендокринну патологію поєднання ожиріння і дефіциту вітаміну D слід розглядати як чинник ризику первинного гіперпаратиреозу. Такі хворі потребують регулярного контролю рівня кальцію в крові та паратгормону, а також медикаментозної підтримки для адекватного забезпечення вітаміном D.

Ключові слова: первинний гіперпаратиреоз, ожиріння, вітамін D.

ABSTRACT

Associative links between obesity and vitamin D levels as a risk factor for primary hyperparathyroidism

O. A. Goncharova ^{1,2}, V. M. Dubovik ¹

Kharkiv National Medical University

²Institute of Endocrine Pathology named after V. Ya. Danilevsky NAMS of Ukraine, Kharkiv

To date, the fact and mechanisms of associative links between vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism have been established. In turn, the level of 25(OH)D is influenced by climatic conditions and the presence of obesity.

Objective — to determine the supply of vitamin D in patients with endocrine disorders living in the climate in Ukraine, and to assess the impact of obesity on vitamin D levels and the development of hypercalcemia (signs of primary hyperparathyroidism).

Materials and methods. Body mass index (BMI), serum levels of Ca and vitamin D were assessed in 145 patients, hospitalized in the clinic of Institute of Endocrine Pathology named after V. Ya. Danilevsky NAMS of Ukraine for various endocrine pathologies. The frequency of vitamin insufficiency and vitamin D efficiency, hypercalcemia was analyzed in groups with and without obesity.

Results. The proportion of obese in the general group was 33.8%, among men — 28.57%, among women — 35.04% ($p < 0.05$). The level of Ca in the blood was 2.39 ± 0.02 mmol/L, high Ca level occurred in 16.55%, and obesity — in 49 (33.49%) patients. Against the background of obesity, the level of Ca was 2.42 ± 0.02 , and in non-obese people — 2.38 ± 0.02 ($p > 0.05$). Average level of vitamin D in the blood in the general group was 22.95 ± 0.73 mg/ml and was probably

lower in the individuals with obesity (20.95 ± 1.39 vs. 24.09 ± 0.81 mg/ml in groups without obesity, $p < 0.05$). Distribution of the disease by the degree of vitamin D provision showed that in a cohort with low security vitamin D and the presence of obesity subgroup with a deficiency of vitamin D (20—29 ng/ml) was 1.5 times bigger as the similar subgroup without obesity.

Conclusions. In the climatic conditions of Ukraine, the average level of vitamin D in patients with endocrine pathology is within its deficiency (22.95 ± 0.73 ng/ml). The presence of obesity in patients with endocrine

pathology is associated with a probably lower supply of vitamin D, almost 1.5 times bigger the subgroup with vitamin deficiency (< 20 ng/ml). The combination of obesity and vitamin D deficiency should be considered as a risk factor for primary hyperparathyroidism in patients with endocrine pathology. Such patients need regular monitoring of blood levels of calcium and parathyroid hormone, as well as medical support for adequate supply of vitamin D.

Keywords: primary hyperparathyroidism, obesity, vitamin D.

Дата надходження до редакції 15.03.2022 р.

Дата рецензування 08.04.2022 р.

Дата підписання статті до друку 05.05.2022 р.