

Клинические и молекулярные аспекты патологии почек при первичном гиперпаратиреозе

Расширенный реферат статьи Verdelli C., Corbetta S. Kidney involvement in patients with primary hyperparathyroidism: an update on clinical and molecular aspects // Eur J Endocrinol. 2017 Jan, 176 (1), R39–R52.

Реферат подготовлен Г.Е. Руновой.

Резюме

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является третьим по распространенности эндокринным заболеванием. Почки являются мишенью как для хронически повышенного ПТГ, так и для кальция при ПГПТ. В настоящее время такие классические осложнения ПГПТ, как симптоматические нефролитиаз и нефрокальциноз, встречаются крайне редко, чаще ПГПТ протекает бессимптомно с неоднозначным и медленным прогрессированием. Тем не менее рутинное использование лабораторных и инструментальных методов исследований приводит к частому выявлению бессимптомных камней в почках, гиперкальциемии и сниженной функции почек при бессимптомном ПГПТ. ПГПТ связан со сниженной функцией почек с точки зрения скорости клубочковой фильтрации и связанных с этим повышенных показателях заболеваемости и смертности. В последнее десятилетие эксперты KDIGO обращают внимание на то, что даже умеренное снижение функции почек связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Эти соображения легли в основу клинических рекомендаций по детальному обследованию и расширению показаний к хирургическому лечению у пациентов с бессимптомной патологией почек. Патология почек при ПГПТ обусловлена изменением в структуре генов, кодирующих ключевые молекулы, регулирующие гомеостаз кальция. Также в обзоре рассмотрено влияние паратиреоидэктомии и консервативного лечения ПГПТ.

Первичный гиперпаратиреоз — заболевание, обусловленное неадекватной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ), третье по частоте среди всех эндокринных заболеваний. ПТГ оказывает свои эффекты в основном путем активации ПТГ рецептора 1, связанного с G-белком. Точками приложения действия ПТГ являются почки, регулирующие реабсорбцию кальция и фосфора. Висцеральные осложнения манифестного ПГПТ, такие как инфекции мочевых путей, гидронефроз, хроническая болезнь почек, часто наблюдались у пациентов с ПГПТ в предыдущие десятилетия, но в настоящее время, учитывая подавляющее большинство пациентов с бессимптомным течением заболевания, встречаются крайне редко. Тем не менее активный скрининг больных с бессимптомным ПГПТ демонстрирует значительное число больных с гиперкальциемией, бессимптомным микролитиазом и некоторым снижением фильтрационной функции почек.

Эксперты международного общества по болезням почек (KDIGO), регулярно выпускающего клинические рекомендации с 2008 г., утверждают, что даже незначитель-

ное снижение фильтрационной способности влияет на состояние здоровья [1]. В связи с повышенной заболеваемостью и смертностью, связанной со сниженной фильтрационной функцией, ранняя постановка диагноза является особенно актуальной.

Все эти факты стали основанием для экспертов 4 рабочей группы по бессимптомному ПГПТ для внесения гиперкальциемии и/или литогенной по своим биохимическим характеристикам мочи у пациентов с бессимптомным нефрокальцинозом и незначительным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в показания для хирургического лечения ПГПТ [2]. Помимо внимания, уделяемого экспертами KDIGO даже незначительному снижению фильтрационной способности почек, накапливается всё больше данных, касающихся молекулярных представлений о почечной реабсорбции кальция, фосфатов и других электролитов. Показано, что некоторые из них способны влиять на клиническую картину ПГПТ.

Целью настоящего обзора является анализ клинических и молекулярных аспектов осложнений со

стороны почек у пациентов с бессимптомным ПГПТ. Основным источником сбора данных стала медицинская система PubMed. В обзор включены работы (оригинальные исследования и метаанализы), опубликованные за последние 10 лет, с 2005 г. по 30 апреля 2016 г. Поиск выполнялся по следующим ключевым словам для клинических аспектов: «первичный гиперпаратиреоз», «нефрокальциноз», «болезнь почек», «хроническая болезнь почек» или «нефролитиаз», для молекулярных аспектов поиск проводился по следующим ключевым фразам: «кальций чувствительный рецептор», «ген кальция», «ген фосфата» или «рецептор витамина D». Выделено 50 работ, касающихся клинической картины, и 13 работ, связанных с молекулярными аспектами.

Клиническая картина

В период с 1970 по 1980 г. нефролитиаз, сопровождающийся клинической симптоматикой, наблюдался у 40–60 % пациентов с ПГПТ. В последние два десятилетия симптоматический нефролитиаз при ПГПТ снизился до 10–20 %. Инструментальные исследования

демонстрируют, что бессимптомные камни в почках встречаются существенно чаще в настоящее время. При бессимптомном ПППТ нефролитиаз наблюдается у 25–55 % больных [3–5], при этом двустороннее поражение почек отмечается у 16,4 % пациентов с ПППТ [5]. Что характерно, камни в почках встречаются с одинаковой частотой при нормокальциемическом (15 %) и гиперкальциемическом (19 %) ПППТ [6]. Нефрокальциноз и нефролитиаз связаны с повышенной экскрецией кальция/креатинин у пациентов с подтвержденным ПППТ, с другой стороны, у многих больных может наблюдаться широкий спектр изменений [5].

Патогенез формирования нефролитиаза в общей популяции и у пациентов с ПППТ точно неизвестен. Скорее всего, это связано с образованием, агрегацией и агломерацией кристаллов. Наличие различных органических и неорганических компонентов в моче способствует дальнейшему образованию камней. Задержка образованных кристаллов становится ключевым звеном в формировании нефролитиаза. Для пациентов с ПППТ и нефролитиазом типично наличие как интерстициальных апатитовых бляшек (известных как бляшки Рэндалла, характерных для оксалатных камней), так и внутриканальцевых отложений (типичных для фосфатных камней) [7]. Несколько факторов могут способствовать осаждению кристаллов: увеличение экскреции кальция с мочой, фосфатурия, оксалурия, увеличение содержания натрия мочи, снижение концентрации цитрата в моче и наличие протеинурии. Гиперкальциурия является основным фактором риска развития камней в почках у пациентов с ПППТ [8]. Данные, не подтвержденные другими исследованиями, также свидетельствуют о том, что относительно высокая экскреция оксалата с мочой и низкая экскреция цитрата способствуют образованию нефролитиаза у пациентов с ПППТ [3], в то время как роль фосфата, магния, натрия и калия мочи остается неуточненной [8]. Таким образом, в последних клинических реко-

мендациях [9, 10] предлагается оценивать риск формирования камней в почках у пациентов с ПППТ по суточной экскреции кальция (повышение риска будет наблюдаться при суточной экскреции более 400 мг).

Влияние паратиреоидэктомии на риск рецидива нефролитиаза

Недавние исследования подтвердили, что успешная паратиреоидэктомия (ПТЭ) снижает риск рецидива нефролитиаза у пациентов с ПППТ. В когорте из 640 пациентов, прооперированных по поводу ПППТ (10 % имели нефролитиаз, период наблюдения составил 5 лет), успешная ПТЭ, сопровождавшаяся нормализацией уровня кальция крови, приводила к снижению риска рецидива почечных камней [11]. Аналогичные данные получены в работе, куда было включено 332 пациента с ПППТ (исходно 20 % имели нефролитиаз) [12].

Кальциевый обмен в почках у пациентов с ПППТ

У пациентов с ПППТ может наблюдаться гиперкальциурия, нормокальциурия или гипокальциурия. Избыточное содержание фосфатов кальция и оксалатов кальция в моче является хорошо известным фактором риска нефролитиаза, в то время как факторы риска формирования нефрокальциноза на настоящий момент не изучены. Согласно последним данным, гиперкальциурия, определяемая как экскреция кальция выше 4 мг/кг массы тела в сутки, в присутствии сохраненной функции почек встречается у 66–75 % больных с ПППТ [3, 13]. Ожирение рассматривается как фактор риска гиперкальциурии и нефролитиаза при ПППТ [14]. Пациенты с нормокальциемическим ПППТ имеют значительно меньшую суточную экскрецию кальция по сравнению с соответствующими им по возрасту и полу больными с классическим ПППТ [6], тем не менее распространенность нефролитиаза не отличается в обеих группах. Гипокальциурия, определяемая как суточная экскреция менее 100 мг/сут, может наб-

людаться у 5 % больных с ПППТ [15], при исключении пациентов, принимающих тиазидные диуретики, распространенность снижается менее 1 %. Истинная гипокальциурия должна натолкнуть врача на мысль о семейной гипокальциурической гиперкальциемии.

Влияние паратиреоидэктомии на гиперкальциурию

Вполне ожидаемо, что гиперкальциурия исчезает после успешной ПТЭ, что сопровождается снижением риска рецидива нефролитиаза. Тем не менее Palmieri S. и соавт. (2015) продемонстрировали, что гиперкальциурия сохраняется после операции примерно у 40 % пациентов с гиперкальциурическим ПППТ [13]. Сохраняющаяся гиперкальциурия после операции ассоциирована с гиперплазией паращитовидных желез (50 % vs 22 % у больных без гиперкальциурии). Более того, у пациентов с сохраняющейся гиперкальциурией не отмечалось улучшения минеральной плотности костной ткани в области позвоночника, бедра и шейки бедренной кости. Таким образом, можно ожидать, что у 30 % пациентов гиперкальциемия сохранится после ПТЭ и, оставленная без внимания, приведет к снижению ожидаемого прироста минеральной плотности костной ткани [13].

Влияние цинакальцета на гиперкальциурию

Цинакальцет, агонист кальций чувствительного рецептора (CaSR), может применяться у пациентов с гиперпаратиреозом различной степени тяжести. Цинакальцет снижает уровень ПТГ, нормализует уровень кальция в сыворотке крови и снижает уровень кальция в утренней порции мочи, не влияя на суточную экскрецию кальция с мочой [16, 17]. CaSR экспрессированы в различных сегментах нефрона [18]: в основном в толстой восходящей части петли Генле, где он функционирует как главный детерминант экскреции кальция. В других областях CaSR действует как регулятор сигналов, исходящих от натрия, pH и минеральных

элементов, устанавливая порог чувствительности для нескольких цАМФ-зависимых гормонов к уровню внеклеточного кальция. Ингибирующий эффект цинальцета на реабсорбцию кальция в канальцах почки (оценивается натошак по соотношению кальций/креатинин), вероятно всего, опосредован сдвигом дозозависимого ответа ПТГ на реабсорбцию кальция в канальцах почек или прямым действием на CaSR в толстой восходящей части петли Генле [19]. Суточная экскреция кальция с мочой также частично зависит от абсорбции кальция в кишечнике, что потенциально может нивелировать снижение канальцевой реабсорбции кальция, обусловленной цинальцетом.

Влияние холекальциферола на гиперкальциурию

Существует небольшое количество данных, касающихся влияния витамина D на гиперкальциурию при ПГПТ. В ряде работ было продемонстрировано увеличение суточной экскреции кальция с мочой, тем не менее ни в одном исследовании не было показано повышения риска развития нефролитиаза [20–22]. В недавнем интервенционном исследовании пациентов с ПГПТ и дефицитом витамином D продемонстрировано, что назначение витамина D и повышение 25(ОН)D сыворотки крови снижает уровень ПТГ, не вызывая гиперкальциемии и гиперкальциурии [23]. В рандомизированном, плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании при назначении холекальциферола (2800 МЕ ежедневно в течение 26 недель) пациентам с ПГПТ не было получено увеличения суточной экскреции кальция [24]. Суточная доза холекальциферола 600–1000 МЕ считается достаточной в большинстве случаев для достижения целевого уровня 25(ОН) [> 20 нг/мл (50 нмоль/л)].

Влияние тиазидных диуретиков на гиперкальциурию

Тиазидные диуретики увеличивают канальцевую реабсорбцию каль-

ция, приводя к уменьшению экскреции кальция с мочой и повышению сывороточной концентрации кальция независимо от уровня ПТГ. У больных с ПГПТ тиазидные диуретики значительно снижают суточную экскрецию кальция, но при этом не повышают концентрацию кальция крови и не влияют на уровень ПТГ [25]. Тем не менее прекращение приема тиазидных диуретиков имеет решающее значение для правильной оценки соотношения кальция/креатинина перед операцией и исключения семейной гипокальциемической гиперкальциурии. Кроме того, по данным Griebeler M.L. и соавт. (2016), 71 % пациентов с гиперкальциемией, обусловленной приемом тиазидов, могут иметь недиагностированный ПГПТ при условии сохраняющейся гиперкальциемии после прекращения приема диуретиков [26].

Функция почек у пациентов с ПГПТ

ПГПТ — признанный фактор риска нарушения функции почек, тем не менее роль ПГПТ в развитии болезни почек изучена не до конца. Длительно существующая гиперкальциемия может нарушать функцию почек и приводить к снижению скорости клубочковой фильтрации у пациентов с тяжелым ПГПТ [27, 28]. Результаты когортного исследования PEARS, куда были включены 1424 пациента с бессимптомным ПГПТ и 7120 человек группы контроля, подтверждают возможную взаимосвязь между ПГПТ и нарушением почечной функции. Уровень креатинина сыворотки крови при постановке диагноза являлся предиктором трехлетней смертности, показатели относительного риска развития хронической болезни почек и нефролитиаза составили 13,8 и 5,1 соответственно [29–31]. У пациентов с ПГПТ можно выделить ряд факторов риска нарушения функции почек:

1. Возраст: наибольшая заболеваемость ПГПТ характерна среди женщин в возрасте 50–70 лет [32, 33]. Несмотря на то что функция почек снижается с возрастом, группа экспертов KDIGO рекомендуют рассматривать СКФ <

60 мл/мин как отражение снижения функции почек в любом возрасте от 20 до 90 лет [1].

2. Обезвоживание как следствие осмотического диуреза, обусловленного массивной гиперкальциурией или другими осмотическими веществами, высокий уровень креатинина сыворотки крови.
3. Камни в почках: недавние исследования показали, что длительная активация интратенального воспаления ответственна за нарушение функции почек при оксалатной нефропатии [34], которая часто наблюдается при ПГПТ [3, 35].
4. Кисты почек: множественные кисты почек встречаются у 1/5 пациентов с ПГПТ [36].
5. Длительное повышение уровня ПТГ: в ряде недавних работ показано, что высокий уровень ПТГ способен вызывать эндотелиальное повреждение и последующий фиброз, рецептор 1 ПТГ экспрессирован в эндотелиальных клетках клубочков и в клетках проксимальных канальцев [37].
6. Инсулинорезистентность: ПТГ ассоциирован с инсулинорезистентностью [38].
7. Ожирение: у пациентов с морбидным ожирением и ПГПТ наблюдается, как правило, большая масса паратиром, более высокий пред- и послеоперационный уровень ПТГ и более выраженные симптомы ПГПТ [39].
8. Артериальная гипертензия: среди популяции пациентов с ПГПТ в Нью-Джерси чаще встречалось ожирение, АГ, дислипидемия, СД 2 типа по сравнению с соответствующими им по возрасту и полу больными с подагрой [40]. Эти данные не были подтверждены на итальянской популяции в работе Tassone F. и соавт. (2012) [41].

Диагноз хронической болезни почек (ХБП) может быть установлен при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² (согласно СКД-EPI), сохраняющейся не менее трех месяцев, или повреждении почек [1]. Маркерами повреждения почечной паренхимы являются альбуминурия, измененный мочевого оса-

док, электролитные аномалии, связанные с канальцевыми нарушениями, или структурные аномалии, выявленные по данным гистологии или при проведении инструментального обследования. СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² рассматривается как умеренно сниженная вне зависимости от возраста.

ХБП, определяемая как СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², диагностируется у 13–19 % пациентов с ПППТ в возрасте 30–80 лет. Среди них большинство больных имеют ХБП 3, только у 1–2 % пациентов СКФ составляет менее 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП 4). Расчетная СКФ ассоциирована с возрастом, АГ, антигипертензивной терапией, глюкозой крови натощак и уровнем 25(ОН)D [42]. В работе Walker M.D. (2013) и Ermetici F. (2015) пациенты с ПППТ и ХБП были старше, имели более высокий уровень 25(ОН)D и низкий уровень 1,25(ОН)2D и с большей вероятностью имели АГ, чем пациенты без ХБП [42, 43]. У больных с бессимптомным ПППТ низкая СКФ была обусловлена традиционными факторами риска, а не клиническими или биохимическими характеристиками ПППТ [42, 43]. Оценка функции почек у пациентов с ПППТ может проводиться путем исследования уровня цистатина С. Цистатин С представляет собой низкомолекулярный белок, секретируемый практически всеми клетками организма, свободно фильтруется клубочками почек, а затем метаболизируется в проксимальных канальцах. Цистатин С рассматривается как более надежный показатель оценки СКФ по сравнению с сывороточным креатинином. Ионизированный кальций является наиболее явным детерминантом уровня циркулирующего цистатина С, что позволило предположить, что тяжесть ПППТ может определять выраженность нарушения функции почек. Исследование уровня цистатина С позволяет диагностировать доклиническую стадию хронической болезни почек примерно у одной шестой пациентов с ПППТ. В общей популяции [44] доклиническая стадия ХБП связана с повышенным риском развития ХБП, смертности и сердечно-сосудистых событий.

Влияние функции почек на биохимические характеристики ПППТ хорошо известно [45–49]. В ряде исследований четко определена корреляция между уровнем ПТГ и степенью нарушения функции почек при ПППТ [50], но порог СКФ, при котором происходит выраженная стимуляция секреции ПТГ, не установлен. В работе, куда были включены 294 пациента с ПППТ, уровень ПТГ оказался существенно выше у больных со СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м². На настоящий момент отсутствуют убедительные доказательства, подтверждающие, что значительное повышение уровня ПТГ наблюдается именно при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (ХБП 3). Кроме того, ПППТ может усугублять имеющуюся почечную недостаточность [50].

У пациентов с ПППТ и низкой СКФ наблюдается высокий риск развития жизнеугрожающих состояний на фоне метаболического ацидоза, который может быть спровоцирован острыми состояниями, такими как инфекции или сердечно-сосудистые катастрофы. За счет мобилизации кальция из костных депо метаболический ацидоз может резко ухудшить имеющуюся гиперкальциемию [51].

Влияние паратиреоидэктомии на функцию почек

В клинических рекомендациях по бессимптомному ПППТ снижение СКФ (менее 60 мл/мин/1,73 м²) является показанием для хирургического лечения. На самом деле однозначных данных о положительном влиянии ПТЭ на хроническую болезнь почек не существует [50]. Ранее проведенные клинические исследования, в основном у пациентов с бессимптомным ПППТ, не смогли продемонстрировать положительного влияния ПТЭ на функцию почек [52–54]. Никаких изменений в СКФ не было обнаружено после ПТЭ на протяжении последующих 5 лет [11]. С другой стороны, в недавней работе было показано, что ПТЭ предотвращает дальнейшее ухудшение функции почек у пациентов с ПППТ и ХБП [55]. Это не относится к пациентам с расчет-

ной СКФ по формуле СКД-ЕР1 более 60 мл/мин/1,73 м². Напротив, в проспективном исследовании 62 больных с ПППТ снижение СКФ наблюдалось через день после успешной операции и сохранялось при дальнейшем наблюдении [56].

Влияние цинакальцета на функцию почек

Цинакальцет не влияет на уровень креатинина и СКФ у пациентов с ПППТ [16, 17].

Влияние колекальциферола на функцию почек

У женщин с ПППТ уровень 25(ОН)D обратно пропорционален СКФ [57], вероятнее всего, отражая влияние сопутствующих метаболических изменений, а не прямой эффект 25(ОН)D на функцию почек. Кроме того, 25(ОН)D оказался выше у пациентов с нефролитиазом, при этом повышения суточной экскреции кальция не наблюдалось [42]. Так или иначе, интервенционных исследований для уточнения влияния 25(ОН)D на функцию почек не проводилось.

Влияние бисфосфонатов на функцию почек

Алендронат повышает минеральную плотность костной ткани (МПК) у пациентов с ПППТ [58–60], в связи с чем назначается для лечения остеопении/остеопороза у пациентов с ПППТ [10]. Применение алендроната у пациентов с ПППТ не связано с ухудшением функции почек. Тем не менее необходимо учитывать, что золедроновая кислота, которая может применяться при гиперкальциемическом кризе, не должна использоваться при СКФ менее 30 мл/мин. Деносумаб может быть альтернативой бисфосфонатам в лечении тяжелой гиперкальциемии при карциномах паращитовидных желез [61, 62]. Бисфосфонаты являются безопасной и эффективной терапией у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации более 30 мл/мин, но при снижении СКФ назначение бисфосфонатов требует осторожности в связи с повышением риска развития состояний с низким обменом костной

ткани, таких как остеомалация, смешанная уремическая остеодистрофия и адинамическая болезнь кости. Лечение бисфосфонатами может улучшить как минеральную плотность костей, так и снизить кальцификацию сосудов у пациентов с ХБП 1–2 ст. и остеопорозом [63].

Участие почек в определенных формах ПГПТ

1. ПГПТ в рамках МЭН: для пациентов с МЭН 1 типа характерен ранний дебют МКБ (ранее 30 лет, у 86,2 %) [64], в то время как, по данным Lougenco D.M. и соавт. (2010), распространенность нефролитиаза у пациентов с МЭН 1 типа не отличалась от пациентов со спорадическим ПГПТ [65]. Почечная недостаточность наблюдалась у 19,4 % больных с ПГПТ в рамках МЭН 1 типа [66].
2. ПГПТ при карциноме паращитовидных желез: карцинома паращитовидных желез — исключительно редкая опухоль с заболеваемостью 1,25 на 10 млн человек в год. При карциноме уровень сывороточного кальция и ПТГ значительно выше, чем при паратиреомах. Тем не менее суточная экскреция кальция не отличается у пациентов с ПГПТ и карциномами ОЩЖ [67]. Около 46 % пациентов с карциномой ОЩЖ имеют уровень сывороточного креатинина более 1,1 мг/дл (расчетная СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), тогда как другие клинические проявления (почечная колика, нефролитиаз, нефрокальциноз) наблюдаются у 26,8 % пациентов [68].
3. ПГПТ во время беременности: ПГПТ исключительно редко встречается во время беременности; среди осложнений первичного гиперпаратиреоза со стороны матери описаны случаи развития нефролитиаза с нарушением функции почек и гиперкальциемического криза с острыми неврологическими нарушениями [69]. Среди 74 беременных женщин 20–40 лет с бессимптомным ПГПТ нефролитиаз отмечен у 12 % пациенток [70].

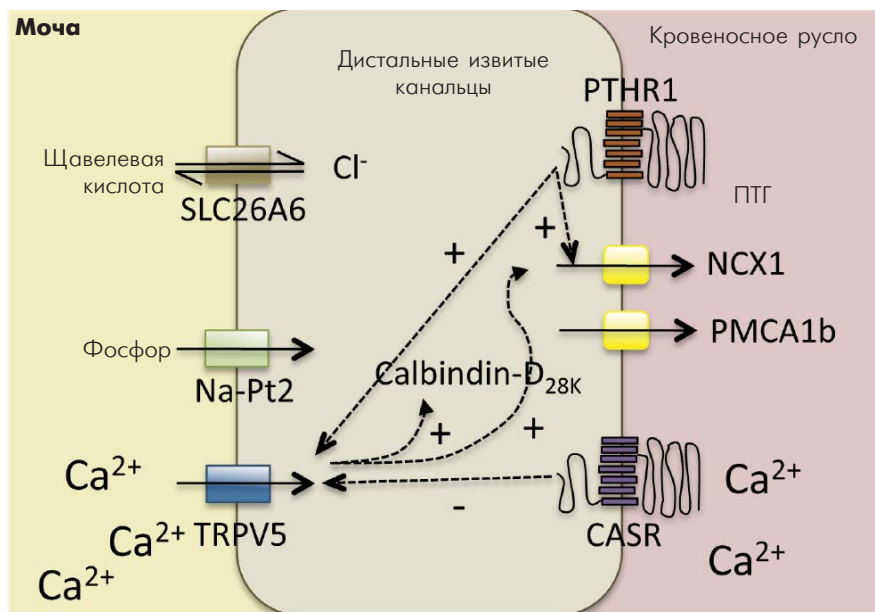


Рисунок. Молекулы, участвующие в обработке кальция, оксалата и фосфата на дистальном уровне свертывания (DCT) и соединительных канальцах. CASR — кальций-чувствительный рецептор; PTHr1 — рецептор PTH-1; NCX1 — натрий/кальциевый обменник; PMCA1b — АТФазная плазматическая мембрана Ca²⁺, транспортирующая 1; SLC26A6 — масло растворимого носителя 26 член 6; NaPT2 — натрийзависимый фосфатный транспортный белок 2А; TRPV5 — переходный подсемейство V-членного канала катионного потенциала рецептора

Молекулярные аспекты

Вариабельность биологической активности ключевых соединений, вовлеченных в почечную регуляцию фосфорно-кальциевого обмена, может участвовать в патогенезе ПГПТ или влиять на его клиническую картину (рисунок).

GCM

GCM2 представляет собой специфичный для паращитовидной железы эмбриональный транскрипционный фактор, чья инактивирующая мутация ассоциирована с семейным изолированным гипопаратиреозом (OMIM # 146200). В полиморфном варианте 282D, связанном с ПГПТ в когорте из 510 итальянских пациентов, продемонстрирована повышенная транскрипционная активность GCM2. Тем не менее какой-либо связи между GCM2 и нефролитиазом или почечной функцией не обнаружено [71].

Рецептор ПТГ (PTHr1)

Данные о роли вариантов гена PTHr1 при ПГПТ недоступны.

TRPV5

ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в почках путем скоорди-

нированной экспрессии трансмембранных транспортных белков. Вызванная ПТГ активация реабсорбции кальция усиливается величиной притока кальция через кальциевый канал TRPV5, который, в свою очередь, обеспечивает экспрессию кальциевых транспортных белков. Поэтому почечные трансмембранные транспортные белки, включая TRPV5, могут участвовать в патогенезе ПГПТ [72]. У мышей с отсутствующим TRPV5 развивается тяжелый гиперпаратиреоз с гиперкальциемией [73]. Показано, что полиморфизм TRPV5 (Rs4236480) связан с множественными кальциевыми камнями у пациентов с идиопатическим нефролитиазом [74]. Исследование вариантов гена TRPV5 представляет научный интерес у пациентов с ПГПТ.

Кальций-чувствительный рецептор (CASR)

Инактивирующие мутации гена CASR обычно ассоциированы с семейной гипокальциемической гиперкальциемией 1 типа (клиренс кальция < 0,01) (HNC1, OMIM # 145980) и неонатальным тяжелым первичным гиперпаратиреозом

(NSHPT, OMIM # 239200). Экскреция кальция в утренней порции мочи существенно выше у пациентов с ПППТ, чем у больных с семейной гипокальциурической гиперкальциемией [75]. Действительно, у некоторых пациентов — носителей герминативных инактивирующих мутаций гена CASR, диагностируется гиперкальциурия [76, 77]. Белок CASR экспрессируется и функционирует в клетках почек, где его активация внеклеточным кальцием ингибирует ПТГ-опосредованную реабсорбцию кальция. При различных вариантах гена CASR наблюдаются различные клинические проявления гиперкальциемии, связанной с ПТГ. 990G аллель, расположенная в цитоплазматическом концевом домене рецепторного белка, связана с увеличением экскреции кальция при ПППТ [78, 79]. Два других однонуклеотидных полиморфизма (SNPs), расположенных в регуляторной области гена CASR, Rs7652589 и rs1501899, ассоциированы с развитием нефролитиаза у пациентов с ПППТ [80]. Rs1501899 ответственен за снижение экспрессии CASR, тогда как 990G приводит к активации CASR белка. Совместное действие этих SNPs было исследовано при ПППТ: у пациентов — носителей одной или двух копий рецессивного аллеля как на rs1501899, так и на 990G наблюдается 8-кратное повышение риска развития нефролитиаза по сравнению с пациентами, гомозиготными по аллелю дикого типа [81]. Исследования *in vitro* в клетках HEK293, стабильно трансфицированных CASR дикого типа и вариантом 990G, продемонстрировали, что аллель 990G ассоциируется с высокой чувствительностью к кальцимитическому соединению R-568 [82]. Аналогичная повышенная чувствительность наблюдалась в исследованиях *in vivo* у небольшой когорты больных с ХБП на фоне гиперпаратиреоза, когда пациенты, несущие 990G аллель гена CASR, лучше отвечали на терапию цинакальцетом и имели больший риск развития камней в почках [83]. В отличие от этого, у небольшой когорты пациентов с ПППТ в рамках МЭН 1 типа наличие аллеля 990G

не влияло на профиль эффективности цинакальцета [84].

Наконец, последние данные подчеркивают роль провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ИЛ-6, в регуляции экспрессии CASR в почках. Провоспалительные цитокины активируют экспрессию CASR в ОЩЖ и почках. Это приводит к снижению уровня ПТГ, 25(OH)D и кальция крови. Кроме того, повышенный уровень кальция (через активацию CASR) может стимулировать инфламсомы цитозоля миелоидных клеток, приводя к созреванию провоспалительного цитокина ИЛ-1 β при участии каспазы 1 [85].

AP2S1 и GNA11

Фенотип ГНН/ННС также может быть связан с мутацией и потерей функции генов AP2S1 и GNA11, кодирующих α -2 субъединицу адаптогенного белка комплекса 2 и белки G α 11 соответственно. Инактивирующие мутации гена AP2S1 рассматриваются как причина ННС3 (OMIM # 600740), тогда как инактивация гена GNA11 приводит к ННС2 (OMIM # 145981). AP2 σ 2 участвует в клатрин-зависимом эндоцитозе белков плазматической мембраны, таких как CASR и G α 11 [86, 87]. Расчетная скорость клубочковой фильтрации и концентрация кальция в моче аналогичны при ННС1 и ННС3 [75], хотя у пациентов с ННС3 наблюдается более высокий уровень кальция в плазме крови, чем у больных с ННС1, указывая на то, что скорость канальцевой абсорбции кальция выше при ННС3.

SLC12A1

В семье, несущей гетерозиготную мутацию гена SLC12A1, кодирующего Na/K/Cl ко-транспортёр-2 (NKCC2), описано развитие гиперкальциурии, нефролитиаза и ПППТ у новорожденных детей, ранее считавшихся проявлениями антенатального синдрома Бартера 1 типа (OMIM № 601678) [88].

Клаудин 14

Ген CLDN14 кодирует белок, участвующий в регуляции парацеллюлярной проницаемости ионного транспорта на эпителиальных плотных контактах в нефроне. Аллель С rs219780 нуклеотидной последова-

тельности гена CLDN14 связана с формированием нефролитиаза, высоким уровнем ПТГ и низкой минеральной плотностью костной ткани у здоровых женщин. Тем не менее различий в распространенности нефролитиаза между группами с различным генотипом у пациентов с ПППТ не обнаружено [89].

SCL26A6

Оксалатурия является фактором риска нефролитиаза у пациентов с ПППТ [3]. За исключением редких генетических синдромов, повышенная экскреция оксалата обусловлена увеличением кишечного всасывания. Ген SLC26A6 экспрессирован в дистальных сегментах проксимальных канальцев, где он опосредует оксалат-зависимую абсорбцию NaCl. Полиморфный вариант 206M гена SLC26A6 не связан с риском образования камней в почках у пациентов с ПППТ. Тем не менее показано, что этот вариант ассоциирован с менее тяжелой гиперкальциурией у больных с нефролитиазом и ПППТ [35].

Гомеостаз фосфора

У пациентов с ПППТ наблюдается стойкая гипофосфатемия без признаков потери соли. Гиперпаратиреоз у PTH-D1 трансгенных мышей мРНК гена Slc34a1 и экспрессия белка снижена на 50 % по сравнению с контрольной группой, тогда как Slc9a3r1/NHERF-1 и Pthr1 не изменены, что позволяет предположить, что Slc34a1 играет ключевую роль в почечном обмене фосфатов и регулируется ПТГ [90]. По мнению авторов обзора, изучение роли различных вариантов гена Slc34a1 представляет научный интерес у пациентов с ПППТ.

Рецептор витамина D (VDR)

Полиморфные варианты VDR связаны с образованием нефролитиаза в общей популяции [91], тем не менее зависимость между вариантами VDR и ПППТ, а также клинической картиной ПППТ в различных когортах больных отсутствует [92–94].

С клинической точки зрения следует учитывать, что:

1. Большое количество молекул с обычными вариантами или редкими мутациями, кодирующих их генов, вовлеченных в гомеостаз кальция, определяет значительную вариабельность клинической картины. Таким образом, требуется тщательная клиническая, биохимическая и гормональная оценка, а в некоторых ситуациях — неоднократная.
2. Исследование генов, вовлеченных в гомеостаз кальция, может помочь определить риск развития нефролитиаза у пациентов с ПГПТ, тем не менее данные контролируемых исследований отсутствуют.
3. В настоящее время генетический анализ рекомендован только для мутаций гена CASR у всех пациентов с клиренсом кальция/креатинина менее 0,02, так как это может помочь дифференцировать семейную гипокальциемическую гиперкальциурию от ПГПТ [9].

Особенности, которые следует учитывать при ведении пациентов с ПГПТ и заболеваниями почек

Хирургическое лечение

1. У пациентов с ПГПТ и нефролитиазом, сопровождающимся клинической симптоматикой, необходима своевременная постановка диагноза и паратиреоидэктомия [2].
2. У пациентов с бессимптомным ПГПТ рекомендовано проведение необходимого обследования для выявления осложнений со стороны почек [2].
3. Пациентам с бессимптомным ПГПТ и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² можно рекомендовать хирургическое лечение с целью устранения всех факторов, способствующих дальнейшему снижению СКФ;
4. Тщательный мониторинг функции почек должен выполняться у всех пациентов с ПГПТ и ХБП после паратиреоидэктомии.

Консервативное лечение

1. У пациентов с ПГПТ необходимо проведение диагностики и лече-

ния всех сопутствующих факторов риска ХБП: возраста, АГ, ожирения, сахарного диабета/инсулинорезистентности, а также поражений почек, случавшихся ранее.

2. АГ напрямую влияет на СКФ у пациентов с ПГПТ, так же как и в общей популяции. Таким образом, выявление и адекватное лечение АГ должно обязательно проводиться у всех пациентов с ПГПТ. Высокий уровень альдостерона в крови ассоциирован с высоким уровнем ПТГ, применение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) может приводить к более низкому уровню ПТГ [95]. Ингибиторы РААС могут рассматриваться и исследоваться при лечении АГ у пациентов с ПГПТ. Напротив, терапия эплереноном, антагонистом альдостерона, не приводила к снижению уровня ПТГ у пациентов с ПГПТ, хотя оказалась эффективной для контроля артериального давления [96].
3. Модификация литогенного профиля мочи при ПГПТ: вопрос о необходимости оценки литогенности мочи при ПГПТ был поднят на последней встрече экспертов [2], так как существует небольшое количество работ, демонстрирующих возможность прогнозирования камнеобразования при ПГПТ по биохимическому профилю мочи. Сведения об эффективности медикаментозных или немедикаментозных методов лечения для изменения литогенного профиля мочи или снижения риска развития нефролитиаза получены из исследований на общей популяции, исследования у пациентов с ПГПТ не проводились.
4. Наблюдение и лечение пациентов с ПГПТ и установленной хронической болезнью почек является непростой задачей. Обусловленные ХБП биохимические и инструментальные изменения искажают классическую клиническую картину ПГПТ (а именно отсутствие гипофосфатемии, дальнейшее повышение уровня ПТГ, множественная патология ОЦЖ и нарушения минеральной плот-

ности костной ткани в рамках болезни костей на фоне ХБП). Сопутствующая ХБП также будет влиять на показания к назначению препаратов для контроля гиперкальциемии (бисфосфонатов).

Заключение

Вовлечение почек, хотя в основном бессимптомное, часто наблюдается у пациентов с ПГПТ. Влияние на состояние здоровья больных с ПГПТ, а также прогрессирование заболевания почек на настоящий момент полностью не изучено. Клинические рекомендации в основном базируются на результатах исследований, полученных в общей популяции, а не у пациентов с ПГПТ. Тем не менее имеющиеся данные подчеркивают необходимость исследовать заболевания почек при ПГПТ у больных с минимальными клиническими проявлениями или явной ХБП.

Литература

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney International* 2013 3 1–150. (doi:10.1038/kisup.201276)
2. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM & Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop // *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2014 99 3570–3579. (doi:10.1210/jc.2014-1414)
3. Corbetta S, Baccarelli A, Aroldi A, Vicentini L, Fogazzi GB, Eller-Vainichier C, Ponticelli C, Beck-Peccoz P & Spada A. Risk factors associated to kidney stones in primary hyperparathyroidism // *Journal of Endocrinological Investigation* 2005 28 122–128. (doi:10.1007/BF03345354)
4. Starup-Linde J, Waldhauer E, Rolighed L, Mosekilde L & Vestergaard P. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables // *European Journal of Endocrinology* 2012 166 1093–1100. (doi:10.1530/EJE-12-0032)
5. Cipriani C, Biamonte F, Costa AG, Zhang C, Biondi P, Diacinti D, Pepe J, Piemonte S, Scillitani A, Minisola S et al. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 1309–1315. (doi:10.1210/jc.2014-3708)
6. Tuna MM, Caliskan M, Unal M, Demirci T, Dogan BA, Kucukler K, Ozbek M, Berker D, Delibasi T & Guler S. Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism // *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2016 34 331–335. (doi:10.1007/s00774-015-0673-3)

7. Coe FL, Evan AP, Worcester EM & Lingeman JE. Three pathways for human kidney stone formation // *Urological Research* 2010 38 147–160. (doi:10.1007/s00240-010-0271-8)
8. Rejnmark L, Vestergaard P & Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 2377–2385. (doi:10.1210/jc.2011-0569)
9. Marcocci C, Brandi ML, Scillitani A, Corbetta S, Faggiano A, Gianotti L, Migliaccio S & Minisola S. Italian Society of Endocrinology Consensus Statement: definition, evaluation and management of patients with mild primary hyperparathyroidism // *Journal of Endocrinological Investigation* 2015 38 577–593. (doi:10.1007/s40618-015-0261-3)
10. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C & Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 3561–3569. (doi:10.1210/jc.2014-1413)
11. Rowlands C, Zyada A, Zouwail S, Joshi H, Stechman MJ & Scott-Coombes DM. Recurrent urolithiasis following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism // *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2013 95 523–528. (doi:10.1308/003588413X13629960048712)
12. Elkoushy MA, Yu AX, Tabah R, Payne RJ, Dragomir A & Andonian S. Determinants of urolithiasis before and after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism // *Urology* 2014 84 22–26. (doi:10.1016/j.urology.2014.01.016)
13. Palmieri S, Eller-Vainicher C, Cairolì E, Morelli V, Zhukouskaya VV, Verga U, Filipanti M, Vicentini L, Ferrero S, Spada A et al. Hypercalciuria may persist after successful parathyroid surgery and it is associated with parathyroid hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 2734–2742. (doi:10.1210/jc.2014-4548)
14. Tran H, Grange JS, Adams-Huet B, Nwariaku FE, Rabaglia JL, Woodruff SL, Holt SA & Maalouf NM. The impact of obesity on the presentation of primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 2359–2364. (doi:10.1210/jc.2013-3903)
15. O'Connell K, Yen TW, Shaker J, Wilson SD, Evans DB & Wang TS. Low 24-hour urine calcium levels in patients with sporadic primary hyperparathyroidism: is further evaluation warranted prior to parathyroidectomy? // *American Journal of Surgery* 2015 210 123–128. (doi:10.1016/j.amjsurg.2014.09.030)
16. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCary LC, Guo MD & Peacock M. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 5644–5649. (doi:10.1210/jc.2002-021597)
17. Peacock M, Bilezikian JP, Bolognese MA, Borofsky M, Scumpia S, Sterling LR, Cheng S & Shoback D. Cinacalcet HCl reduces hypercalcemia in primary hyperparathyroidism across a wide spectrum of disease severity // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 E9–E18. (doi:10.1210/jc.2010-1221)
18. Riccardi D & Valenti G. Localization and function of the renal calcium-sensing receptor // *Nature Review Nephrology* 2016 12 414–425. (doi:10.1038/nmeph.2016.59)
19. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA & Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 135–141. (doi:10.1210/jc.2004-0842)
20. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS & Reid IR. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 2122–2126. (doi:10.1210/jc.2004-1772)
21. Isidro ML & Ruano B. Biochemical effects of calcifediol supplementation in mild, asymptomatic, hyperparathyroidism with concomitant vitamin D deficiency // *Endocrine* 2009 36 305–310. (doi:10.1007/s12020-009-9211-1)
22. Tucci JR. Vitamin D therapy in patients with primary hyperparathyroidism and hypovitaminosis D // *European Journal of Endocrinology* 2009 161 189–193. (doi:10.1530/EJE-08-0901)
23. Shah VN, Shah CS, Bhadada SK & Rao DS. Effects 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 // *Clinical Endocrinology* 2014 80 797–803. (doi:10.1111/cen.12398)
24. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L & Christiansen P. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 1072–1080. (doi:10.1210/jc.2013-3978)
25. Riss P, Di Kammer M, Selberherr A, Bichler C, Kaderli R, Scheuba C & Niederle B. The influence of thiazide intake on calcium and parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism // *Clinical Endocrinology* 2016 85 196–201. (doi:10.1111/cen.13046)
26. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Thapa P, Hathcock MA, Melton J III & Wermers RA. Thiazide-associated hypercalcemia: incidence and association with primary hyperparathyroidism over two decades // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 1166–1173. (doi:10.1210/jc.2015-3964)
27. Jones DB, Jones JH, Lloyd HJ, Lucas PA, Wilkins WE & Walker DA. Changes in blood pressure and renal function after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism // *Postgraduate Medical Journal* 1983 59 350–353. (doi:10.1136/pgmj.59.692.350)
28. Kristofferson A, Backman C, Granqvist K & Jarhult J. Pre- and postoperative evaluation of renal function with five different tests in patients with primary hyperparathyroidism // *Journal of Internal Medicine* 1990 227 317–324. (doi:10.1111/j.1365-2796.1990.tb00166.x)
29. Yu N, Leese GP & Donnan PT. What predicts adverse outcomes in untreated primary hyperparathyroidism? The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS) // *Clinical Endocrinology* 2013 79 27–34. (doi:10.1111/cen.12206)
30. Yu N, Donnan PT & Leese GP. A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS) // *Clinical Endocrinology* 2011 75 169–176. (doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03958.x)
31. Yu N, Donnan PT, Flynn RWV, Murphy MJ, Smith D & Rudman A. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS) // *Clinical Endocrinology* 2010 73 30–34. (doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03766.x)
32. Fraser WD. Hyperparathyroidism // *Lancet* 2009 374 145–158. (doi:10.1016/S0140-6736(09)60507-9)
33. Marcocci C & Cetani F. Clinical practice: primary hyperparathyroidism // *New England Journal of Medicine* 2011 365 2389–2397. (doi:10.1056/NEJMcpl106636)
34. Kurts C. A crystal-clear mechanism of chronic kidney disease // *Kidney International* 2013 84 859–861. (doi:10.1038/ki.2013.251)
35. Corbetta S, Eller-Vainicher C, Frigerio M, Valaperta R, Costa E, Vicentini L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P & Spada A. Analysis of the 206M polymorphic variant of the SLC26A6 gene encoding a Cl-oxalate transporter in patients with primary hyperparathyroidism // *European Journal of Endocrinology* 2009 160 283–288. (doi:10.1530/EJE-08-0623)
36. Corbetta S, Eller-Vainicher C, Vicentini L, Carnicelli S, Sardaneli F, Beck-Peccoz P & Spada A. High prevalence of simple kidney cysts in patients with primary hyperparathyroidism // *Journal of Endocrinological Investigation* 2009 32 690–694. (doi:10.1530/EJE-08-0623)
37. Wu M, Tang RN, Liu H, Ma KL, Ly LL & Liu BC. Nuclear translocation of β -catenin mediates the parathyroid hormone-induced endothelial-to-mesenchymal transition in human renal glomerular endothelial cells // *Journal of Cellular Biochemistry* 2014 115 1692–1701. (doi:10.1002/jcb.24832)
38. Cvijovic G, Micic D, Kenderesi A, Milic N, Zoric S, Sumarac-Dumanovic M, Stamenkovic-Pejkovic D, Polovina S, Jermic D & Gligic A. The effect of parathyroidectomy on insulin sensitivity in patients with primary hyperparathyroidism — a never ending story? // *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2015 123 336–341. (doi:10.1055/s-0035-1549906)
39. Adam MA, Untch BR, Danko ME, Stinnett S, Dixit D, Koh J, Mark JR & Olson JA Jr. Severe obesity is associated with symptomatic presentation, higher parathyroid hormone levels, and increased gland weight in primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 4917–4924. (doi:10.1210/jc.2010-0666)
40. Han D, Trooskin S & Wang X. Prevalence of cardiovascular risk factors in male and female patients with primary hyperparathyroidism // *Journal of Endocrinological Investigation* 2012 35 548–552. (doi:10.3275/7861)
41. Tassone F, Gianotti L, Baffioni C, Cesario F, Magro G, Pellegrino M, Emmolo I, Maccario M & Borretta G. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism // *Journal of Endocrinological Investigation* 2012 35 841–846. (doi:10.3275/8192)

42. Walker MD, Cong E, Lee JA, Kopley A, Zhang C, McMahon DJ & Silverberg SJ. Vitamin D in primary hyperparathyroidism: effects on clinical, biochemical, and densitometric presentation // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 3443–3451. (doi:10.1210/jc.2015-2022)
43. Ermetici F, Filopanti M, Verga U, Passeri E, Dito G, Malavazos AE, Mapelli C, Raggi ME, Spada A & Corbetta S. Estimated glomerular filtration rate by serum cystatin C correlates with cardiometabolic parameters in patients with primary hyperparathyroidism // *European Journal of Endocrinology* 2015 173 441–446. (doi:10.1530/EJE-15-0341)
44. Madero M & Sarnak M. Association of cystatin C with adverse outcomes // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2009 18 258–263. (doi:10.1097/MNH.0b013e328326f3dd)
45. Valdemarsson S, Lindergard B, Tibblin S & Bergenfelz A. Increased biochemical markers of bone formation and resorption in primary hyperparathyroidism with special reference with mild disease // *Journal of Internal Medicine* 1998 243 115–122. (doi:10.1046/j.1365-2796.1998.00241.x)
46. Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, Watanabe S, Muratami T, Ogawa T, Masatsugu T, Takamatsu Y, Miyatake E & Yamashita H. Influence of renal function on clinico-pathological features of primary hyperparathyroidism // *European Journal of Endocrinology* 2003 148 597–602. (doi:10.1530/eje.0.1480597)
47. Hedback G & Oden A. Death risk factor analysis in primary hyperparathyroidism // *European Journal of Clinical Investigation* 1998 28 1011–1018. (doi:10.1046/j.1365-2362.1998.00387.x)
48. Hedback G, Abrahamson K & Oden A. The improvement of renal concentration capacity after surgery for primary hyperparathyroidism // *European Journal of Clinical Investigation* 2001 31 1048–1053. (doi:10.1046/j.1365-2362.2001.00926.x)
49. Hedback GM & Oden AS. Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism // *Journal of Internal Medicine* 2002 25 476–483. (doi:10.1046/j.1365-2796.2002.00984.x)
50. Hendrickson CD, Castro Pereira DJ & Comi RJ. Renal impairment as a surgical indication in primary hyperparathyroidism: do the data support this recommendation? // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 2646–2650. (doi:10.1210/jc.2014-1379)
51. Rastegar M, Levine SB & Felsenfeld AJ. Metabolic acidosis-induced hypercalcemia in an azotemic patient with primary hyperparathyroidism // *Clinical Kidney Journal* 2014 7 299–302. (doi:10.1093/ckj/sfu041)
52. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E & Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery // *New England Journal of Medicine* 1999 341 1249–1255. (doi:10.1056/NEJM199910213411701)
53. Rao DS, Phillips ER, Divine GW & Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 5415–5422. (doi:10.1210/jc.2004-0028)
54. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenstrom J, Lundgren E, Topping O, Varhaug JE, Baranowski M, Aanderud S, Franco C et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 1687–1692. (doi:10.1210/jc.2006-1836)
55. Tassone F, Guarnieri A, Castellano E, Baffoni C, Attanasio R & Borretta G. Parathyroidectomy halts the deterioration of renal function in primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 3069–3073. (doi:10.1210/jc.2015-2132)
56. Egan RJ, Dewi F, Arkel R, Ansell J, Zouwail S, Scott-Coombes D & Stechman M. Does elective parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism affect renal function? A prospective study // *International Journal of Surgery* 2016 27 138–141. (doi:10.1016/j.ijss.2016.01.072)
57. Viccica G, Cetani F, Vignali E, Miccoli M & Marcocci C. Impact of vitamin D deficiency on the clinical and biochemical phenotype in women with sporadic primary hyperparathyroidism // *Endocrine* 2016 Mar [Epub ahead of print]. (doi:10.1007/s12020-016-0931-8)
58. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AY, Schussheim D, Rubin MR, Shaikh AM, Silverberg SJ et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 3319–3325. (doi:10.1210/jc.2003-030908)
59. Khan AA, Bilezikian JP, Kung A, Dubois SJ, Standish TI & Syed ZA. Alendronate therapy in men with primary hyperparathyroidism // *Endocrine Practice* 2009 15 705–713. (doi:10.4158/EP08178.ORR)
60. Chow CC, Chan WB, Li JK, Chan NN, Chan MH, Ko GT, Lo KW & Cockram CS. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 581–587. (doi:10.1210/jc.2002-020890)
61. Karupiah D, Thanabalasingham G, Shine B, Wang LM, Sadler GP, Karavitaki N & Grossman AB. Refractory hypercalcaemia secondary to parathyroid carcinoma: response to high-dose denosumab // *European Journal of Endocrinology* 2014 171 K1–K5. (doi:10.1530/EJE-14-0166)
62. Vellanki P, Lange K, Elaraj D, Kopp PA & El Muayed M. Denosumab for management of parathyroid carcinoma-mediated hypercalcemia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 387–390. (doi:10.1210/jc.2013-3031)
63. Liu WC, Yen JF, Lang CL, Yan MT & Lu KC. Bisphosphonates in CKD patients with low bone mineral density // *Scientific World Journal* 2013 2013 837573. (doi:10.1155/2013/837573)
64. Lourenco DM Jr, Coutinho FL, Toledo RA, Denck Goncalves T, Montenegro FLM & Toledo SPA. Biochemical, bone and renal patterns in hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1 // *Clinics* 2012 67 99–108. (doi:10.6061/clinics/2012(Sup01)17)
65. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, Viti R, Mascia ML, Massironi S, Pracchi M, D'Agruma L, Minisola S, Corbetta S et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity // *Journal of Bone and Mineral Research* 2009 24 1404–1410. (doi:10.1359/jbmr.090304)
66. Lourenco DM Jr, Coutinho FL, Toledo RA, Montenegro FL, Correia-Deur JE & Toledo SP. Early-onset, progressive, frequent, extensive, and severe bone mineral and renal complications in multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism // *Journal of Bone and Mineral Research* 2010 25 2382–2391. (doi:10.1002/jbmr.125)
67. Xue S, Chen H, Lv C, Shen X, Ding J, Liu J & Chen X. Preoperative diagnosis and prognosis in 40 parathyroid carcinoma patients // *Endocrine* 2016 85 29–36. (doi:10.1111/cen.13055)
68. Schaapveld M, Jorna FH, Aben KK, Haak HR, Plukker JT & Links TP. Incidence and prognosis of parathyroid gland carcinoma: a population-based study in The Netherlands estimating the preoperative diagnosis // *American Journal of Surgery* 2011 202 590–597. (doi:10.1016/j.amjsurg.2010.09.025)
69. Nash E, Ranka P, Tarigopula G & Rashid T. Primary hyperparathyroidism in pregnancy leading to hypercalcemic crisis and uraemic encephalopathy // *BMJ Case Report* 2015, pii: bcr2014208829. (doi:10.1136/bcr-2014-208829)
70. Hirsch D, Kopel V, Nadler V, Levy S, Toledano Y & Tsvetov G. Pregnancy outcomes in women with primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 2115–2122. (doi:10.1210/jc.2015-1110)
71. D'Agruma L, Coco M, Guarnieri V, Battista C, Canaff L, Salcuni AS, Corbetta S, Cetani F, Minisola S, Chiodini I et al. Increased prevalence of the GCM2 polymorphism, Y282D, in primary hyperparathyroidism: analysis of three Italian cohorts // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 E2794–E2798. (doi:10.1210/jc.2014-2857)
72. Van Abel M, Hoenderop JG, van der Kemp AW, Friedlaender MM, van Leeuwen JP & Bindels RJ. Coordinated control of renal Ca(2+) transport proteins by parathyroid hormone // *Kidney International* 2005 68 1708–1721. (doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00587.x)
73. Van Abel M, Huybers S, Hoenderop JG, van der Kemp AWCM, van Leeuwen JPTM & Bindels RJM. Age-dependent alterations in Ca²⁺ homeostasis: role of TRPV5 and TRPV6 // *American Journal of Physiology Renal Physiology* 2006 291 F1177–F1183. (doi:10.1152/ajprenal.00038.2006)
74. Khaeel A, Wu MS, Wong HS, Hsu YW, Chou YH & Chen HY. A single nucleotide polymorphism (rs4236480) in TRPV5 calcium channel gene is associated with stone multiplicity in calcium nephrolithiasis patients // *Mediators of Inflammation* 2015 2015 375427. (doi:10.1155/2015/375427)
75. Vargas-Poussou R, Mansour-Hendili L, Baron S, Bertocchio J-P, Travers C, Simian C, Treard C, Baudouin V, Beltran S, Broux F et al. Familial hypocal-

- ciuric hypercalcemia type 1 and 3 and primary hyperparathyroidism: similarities and differences // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 2185–2195. (doi:10.1210/jc.2015-3442)
76. Carling T, Szabo E, Bai M, Ridefelt P, Westin G, Gustavsson P, Trivedi S, Hellman P, Brown EM, Dahl N & Rastad J. Familial hypercalcemia and hypercalciuria caused by a novel mutation in the cytoplasmic tail of the calcium receptor // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 85 2042–2047. (doi:10.1210/jcem.85.5.6477)
77. Mastromatteo E, Lamacchia O, Campo MR, Conserva A, Baorda F, Cinque L, Guarnieri V, Scillitani A & Cignarelli M. A novel mutation in calcium-sensing receptor gene associated to hypercalcemia and hypercalciuria // *BMC Endocrine Disorders* 2014 14 81. (doi:10.1186/1472-6823-14-81)
78. Corbetta S, Eller-Vainicher C, Filopanti M, Saeli P, Vezzoli G, Arcidiacono T, Loli P, Syren ML, Soldati L, Beck-Peccoz P et al. R990G polymorphism of the calcium-sensing receptor and renal calcium excretion in patients with primary hyperparathyroidism // *European Journal of Endocrinology* 2006 155 687–692. (doi:10.1530/eje.1.02286)
79. Scillitani A, Guarnieri V, Battista C, De Geronimo S, Muscarella LA, Chiodini I, Cignarelli M, Minisola S, Bertoldo F & Francucci CM. Primary hyperparathyroidism and the presence of kidney stones are associated with different haplotypes of the calcium-sensing receptor // *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2007 92 277–283. (doi:10.1210/jc.2006-0857)
80. Vezzoli G, Scillitani A, Corbetta S, Terranegra A, Dogliotti E, Guarneri V, Arcidiacono T, Paloschi V, Rainone F, Eller-Vainicher C et al. Polymorphisms at the regulatory regions of the CASR gene influence stone risk in primary hyperparathyroidism // *European Journal of Endocrinology* 2011 164 421–427. (doi:10.1530/EJE-10-0915)
81. Vezzoli G, Scillitani A, Corbetta S, Terranegra A, Dogliotti E, Guarneri V, Arcidiacono T, Macrina L, Mingione A, Brasacchio C et al. Risk of nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism is associated with two polymorphisms of the calcium-sensing receptor gene // *Journal of Nephrology* 2015 28 67–72. (doi:10.1007/s40620-014-0106-8)
82. Terranegra A, Ferraretto A, Dogliotti E, Scarpellini M, Corbetta S, Barbieri AM, Spada A, Arcidiacono T, Rainone F, Aloia A et al. Calcimimetic R-568 effects on activity of R990G polymorphism of calcium-sensing receptor // *Journal of Molecular Endocrinology* 2010 45 245–256. (doi:10.1677/JME-10-0034)
83. Rothe HM, Shapiro WB, Sun WY & Chou SY. Calcium-sensing receptor gene polymorphism Arg990Gly and its possible effect on response to cinacalcet HCl // *Pharmacogenetic Genomics* 2005 15 29–34. (doi:10.1097/01213011-200501000-00005)
84. Filopanti M, Verga U, Ermetici F, Olgiati L, Eller-Vainicher C, Corbetta S, Persani L, Beck-Peccoz P & Spada A. MEN1-related hyperparathyroidism: response to cinacalcet and its relationship with the calcium-sensing receptor gene variant Arg990Gly // *European Journal of Endocrinology* 2012 167 157–164. (doi:10.1530/EJE-12-0117)
85. Hendy GN & Canaff L. Calcium-sensing receptor, proinflammatory cytokines and calcium homeostasis // *Seminars in Cell and Developmental Biology* 2016 49 37–43. (doi:10.1016/j.semcdb.2015.11.006)
86. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Reed AA, Cranston T, Thakker CE, Gregory L, Rimmer AJ, Rust N, Graham U et al. Mutations in AP2S1 cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3 // *Nature Genetics* 2013 45 93–97. (doi:10.1038/ng.2492)
87. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Babinsky VN, Jead RA, Cranston T, Rust N, Hobbs MR, Heath H 3rd & Thakker RV. Mutations affecting G-protein subunit $\alpha 11$ in hypercalcemia and hypocalcemia // *New England Journal of Medicine* 2013 368 2476–2486. (doi:10.1056/NEJMoa1300253)
88. Li D, Tian L, Hou C, Kim CE, Hakonarson H & Levine MA. Association of mutations in SLC12A1 encoding the NKCC2 cotransporter with neonatal primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 2196–2200. (doi:10.1210/jc.2016-1211)
89. Piedra M, Berja A, Garcia-Unzueta MT, Ramos L, Valero C & Amado JA. Rs219780 SNP of claudin 14 gene is not related to clinical expression in primary hyperparathyroidism // *Clinical Laboratory* 2015 61 1197–1203.
90. Murray RD, Holthouser K, Clark BJ, Salyer SA, Barati MT, Khundmiri SJ & Lederer ED. Parathyroid hormone (PTH) decreases sodium-phosphate cotransporter type IIa (NpT2a) mRNA stability // *American Journal of Physiology Renal Physiology* 2013 304 F1076–F1085. (doi:10.1152/ajprenal.00632.2012)
91. Lin Y, Mao Q, Zheng X, Chen H, Yang K & Xie L. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and the risk of urolithiasis: a meta-analysis // *Urology International* 2011 86 249–255. (doi:10.1159/000323949)
92. Correa P, Rastad J, Schwarz P, Westin G, Kindmark A, Lundgren E, Akerstrom G & Carling T. The vitamin D receptor (VDR) strat codon polymorphism in primary hyperparathyroidism and parathyroid VDR messenger ribonucleic acid levels // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 84 1690–1694. (doi:10.1210/jcem.84.5.5707)
93. Menarguez J, Goicoechea M, Cristabal E, Arribas B, Martinez ME, Ancazar JA, Carrin R & Polo JR. Lack of relationship between BsmI vitamin D receptor polymorphism and primary hyperparathyroidism in a Spanish female population // *Calcified Tissue International* 1999 65 214–216. (doi:10.1007/s00239900685)
94. Sosa M, Torres A, Martin N, Salido E, Liminana JM, Barrios Y, De Miguel E & Betancor P. The distribution of two different vitamin D receptor polymorphisms/BsmI and start codon) in primary hyperparathyroidism // *Journal of International Medicine* 2000 247 124–130. (doi:10.1046/j.1365-2796.2000.00593.x)
95. Brown J, de Boer IH, Robinson-Cohen C, Siscovick DS, Kestenbaum B, Allison M & Vaidya A. Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of rennin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 490–499. (doi:10.1210/jc.2014-3949)
96. Tomaschitz A, Verheyen N, Meinotzer A, Pieske B, Belyavskiy E, Brussee H, Haas J, Marz W, Pieske-Kraigher E, Verheyen S et al. Effect of eplerenone on parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism: results from the EPATH randomized, placebo-controlled trial // *Journal of Hypertension* 2016 34 1347–1356. (doi:10.1097/HJH.0000000000000927)
97. Miedlich S, Lamesch P, Mueller A & Paschke R. Frequency of the calcium-sensing receptor variant A986S in patients with primary hyperparathyroidism // *European Journal of Endocrinology* 2001 145 421–427. (doi:10.1530/eje.0.1450421)
98. Cetani F, Borsari S, Vignali E, Pardi E, Picone A, Cianferotti L, Rossi G, Miccoli P, Pinchera A & Marcocci C. Calcium-sensing receptor gene polymorphisms in primary hyperparathyroidism // *Journal of Endocrinological Investigation* 2002 25 614–619. (doi:10.1007/BF03345085)
99. Tassone F, Gianotti L, Emmolo I, Ghio M & Borretta G. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 4458–4461. (doi:10.1210/jc.2009-0587)
100. Tassone F, Gianotti L, Baffoni C, Pellegrino M, Castellano E & Borretta G. KDIGO categories of glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism // *Endocrine Practice* 2015 21 629–633. (doi:10.4158/EPI14537.OR)
101. Walker MD, Nickolas T, Kopley A, Lee JA, Zhang C, McMahon DJ & Silverberg SJ. Predictors of renal function in primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 1885–1892. (doi:10.1210/jc.2013-4192)
102. Walker MD, Dempster DW, McMahon DJ, Udesky J, Shane E, Bilezikian JP & Silverberg SJ. Effect of renal function on skeletal health in primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 1501–1507. (doi:10.1210/jc.2011-3072)
103. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F & Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate // *Annals of Internal Medicine* 2006 145 247–254. (doi:10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004)
104. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Annals of Internal Medicine* 2003 139 137–147. (doi:10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013)
105. Fan L, Inker LA, Rossert J, Froissart M, Rossing P, Mauer M & Levey AS. Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test // *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2014 29 1195–1203. (doi:10.1093/ndt/gft509)