

PATOLOGIE PARATIROIDEE, SALUTE OSSEA E SINDROME METABOLICA

PARATHYROID DISEASE, BONE HEALTH AND METABOLIC SYNDROME

DOI: [10.53146/Iriog1202153](https://doi.org/10.53146/Iriog1202153)

ABSTRACT

BACKGROUND: Parathyroid diseases are related to parathyroid hormone (PTH) dysregulation by parathyroid cells or alteration of PTH function. They include hypoparathyroidism (PTH deficiency), pseudohypoparathyroidism (PTH resistance) and hyperparathyroidism (PTH excess). They are known to alter calcium metabolism and consequently bone health. Little is known about correlation between parathyroid diseases and metabolic syndrome.

METHODS: Aim of this paper is to analyse the literature to identify the role of parathyroid diseases in bone health and metabolic syndrome.

RESULTS: Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism reduce bone remodelling, destroying mineral density with increase of fracture risk. Conversely, hyperparathyroidism induces increase of bone reabsorption with increased fracture risk. Metabolic syndrome may negatively influence parathyroid diseases and worsen bone health.

CONCLUSIONS: Available data confirm the role of parathyroid diseases in worsening bone health and highlight an important relationship between parathyroid diseases, especially hyperparathyroidism, and metabolic syndrome, which is increasingly widespread.

KEYWORDS: parathyroid hormone; hyperparathyroidism; hypoparathyroidism; bone; calcium; metabolic syndrome.

ABBREVIAZIONI:

PTH: paratormone
MetS: sindrome metabolica
FGF23: Fibroblast Growth Factor 23
CASR: calcium sensing receptors
SPA: sindromi polighiandolari autoimmuni

MEN-1, MEN-2A: sindromi da neoplasie endocrine multiple tipo 1 e tipo 2 A
FHH: ipercalcemia ipocalciurica familiare
NSHPT: iperparatiroidismo grave neonatale
HPT/JT: sindrome iperparatiroidismo-tumore della mandibola

BACKGROUND

Paratiroidi, metabolismo calcio-fosforo e salute ossea

Le paratiroidi sono piccole ghiandole endocrine responsabili della produzione del paratormone (PTH), principale regolatore del metabolismo calcio fosforo secreto come ormone peptidico di 84 aminoacidi. Le paratiroidi normalmente sono

in numero di quattro, due superiori e due inferiori, adiacenti alla ghiandola tiroide, anche se talvolta possono ritrovarsi paratiroidi soprannumerarie o ectopiche, soprattutto in regione toracica. Ciascuna paratiroide ha forma sferoidale, un peso compreso tra 0,2 e 0,5 gr e un colorito rossastro che varia verso il giallo con l'avanzare dell'età. Le paratiroidi sono costituite da due

Roberta Modica¹
Roberto Minotta¹
Giuseppe Cannavale¹
Alessia Liccardi¹
Renata Simona
Auremma¹
Annamaria Colao^{1,2}

¹ - Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi Federico II Napoli

² - Cattedra Unesco Educazione alla salute e allo Sviluppo Sostenibile, Università degli Studi Federico II Napoli

Autore di riferimento / Corresponding Author:

Roberta Modica

robertamodica@libero.it

popolazioni cellulari: le cellule principali, responsabili della produzione di PTH, e le cellule ossifile che si ritiene che possano rappresentare uno stadio evolutivo delle cellule principali. Le paratiroidi rilasciano PTH in risposta a variazioni di concentrazione del calcio extracellulare, che regola la sintesi e il rilascio di PTH attraverso recettori di membrana accoppiati a proteine G (G protein-coupled calcium sensing receptors, CASR)^[1]. Il calcio è principalmente contenuto nello scheletro come idrossiapatite e ha un ruolo determinante in molteplici funzioni organiche, quali la coagulazione, l'eccitabilità neuronale, la contrazione muscolare e svolge funzioni di sostegno. La concentrazione del calcio plasmatico rappresenta l'1% del calcio totale nel nostro organismo ed è mantenuta in uno stretto intervallo fisiologico (9-10 mg/dL) attraverso l'assorbimento intestinale, il riassorbimento renale e il turnover osseo. Osso e rene sono organi target del PTH che regola la mobilizzazione di calcio dall'osso e il riassorbimento renale di calcio. Questa regolazione fine e continua dipende principalmente dai livelli di PTH, mediante *feed-back* negativo. La relazione tra secrezione di PTH e concentrazione di calcio è sigmoidale, cosicché piccoli cambiamenti nella concentrazione di calcio determinano variazioni dei livelli di PTH. Il 98-99% del calcio filtrato dal glomerulo renale viene riassorbito a livello renale, il 60% circa a livello del tubulo contorto prossimale, la restante quota nei tratti distali del nefrone. A livello del tubulo contorto distale il riassorbimento di calcio è mediato dall'azione del PTH e del calcitriolo attraverso meccanismi di riassorbimento attivi^[2].

I principali ormoni responsabili della regolazione delle concentrazioni plasmatiche del fosforo sono PTH, calcitriolo e Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23), fattore di crescita prodotto da osteoblasti e osteoclasti che inibisce il riassorbimento del fosfato a livello renale e la sintesi renale di calcitriolo. Il PTH riduce il riassorbimento renale di fosfato a livello renale, e stimola l'azione della vitamina D a livello intestinale. La vitamina D modula il riassorbimento tubulare e quello intestinale^[3]. Dal punto di vista clinico è importante considerare che le variazioni patologiche di PTH si riflettono sulla salute ossea

poiché il PTH ha effetto sia anabolico che catabolico sull'osso e determina l'attivazione di osteoblasti e osteoclasti controllando il turnover osseo^[4].

Sindrome metabolica

La sindrome metabolica (MetS) è un insieme di patologie di alto rischio cardiometabolico, alta incidenza nella popolazione adulta, considerevole impatto sociale ed elevati costi sanitari. Secondo la più recente definizione dell'International Diabetes Federation (IDF) la diagnosi di sindrome metabolica è data dal riscontro di obesità centrale (circonferenza vita ≥ 94 cm negli uomini; ≥ 80 cm nelle donne), più due dei seguenti^[5]:

- Pressione arteriosa sistolica ≥ 130 mmHg e/o pressione diastolica ≥ 85 mmHg
- Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/L)
- Colesterolo HDL < 40 mg/dl negli uomini; < 50 mg/dl nelle donne
- Trigliceridi > 150 mg/dl

Pertanto, la MetS si caratterizza per la coesistenza di obesità addominale, dislipidemia aterogena, elevata pressione arteriosa ed alterazioni glucidiche, che insieme aumentano il rischio di sviluppare condizioni croniche quali diabete mellito tipo 2 e malattia cardiovascolare^[6].

METODI

Sono state analizzate le evidenze disponibili in letteratura riguardo il ruolo delle patologie paratiroidi e quindi del metabolismo calcio-fosforo, in rapporto alla salute ossea, con particolare riferimento alle possibili relazioni con la sindrome metabolica. La revisione della letteratura è stata effettuata analizzando le principali banche dati (MEDLINE, PubMed) e gli studi in lingua italiana e inglese.

RISULTATI

IPOPARIROIDISMO, PSEUDOIPOPARIROIDISMO, SALUTE OSSEA E SINDROME METABOLICA

L'ipoparatiroidismo è una condizione patologica che può essere congenita o acquisita, caratterizzata dall'assenza o da livelli inappropriatamente bassi di PTH circolante, ipocalcemia e ipomagnesemia associati ad iperfosforemia. L'assenza o bassi livelli circolanti di PTH sono causa di ipocalcemia in quanto a livello osseo gli osteoclasti diminuiscono il rila-

scio di calcio, a livello renale diminuisce il riassorbimento di calcio e la sintesi di calcitriolo, che a sua volta compromette l'assorbimento intestinale di calcio introdotto dalla dieta. La carenza di PTH causa anche iperfosforemia, a causa di un aumento del riassorbimento tubulare renale di fosfato che determina a valle un aumento dei livelli sierici di FGF23. Inoltre, si osserva anche una condizione di ipomagnesemia in quanto manca lo stimolo del PTH a livello renale che ne induce il riassorbimento, causando un peggioramento dell'ipocalcemia stessa^[7]. Le manifestazioni cliniche più comuni sono crampi muscolari e formicolii, la cui gravità dipende dal grado di ipocalcemia. Inoltre, le alterazioni a livello osseo che si osservano espongono i pazienti a fratture per cui è importante un attento follow-up strumentale.

La prevalenza dell'ipoparatiroidismo negli Stati Uniti, Danimarca e Italia è simile, pari a 23-37 per 100.000 individui (8), mentre è ridotta in altri Paesi^[9]. Probabilmente questa differenza epidemiologica è dovuta alla differenza nella pratica chirurgica considerando che la causa più comune è iatrogena, da chirurgia del collo. La chirurgia del collo rappresenta circa il 75% di tutti i casi di ipoparatiroidismo^[8], la tiroidectomia totale e la dissezione radicale del collo per tumori maligni di testa e collo sono le procedure che più si associano a questa complicanza. Durante gli interventi può verificarsi l'asportazione involontaria della ghiandola o un trauma intraoperatorio generalmente di natura vascolare. L'ipoparatiroidismo che ne consegue può essere transitorio (assenza di PTH o bassi livelli di PTH della durata <6 mesi) e colpisce fino al 25-30% dei pazienti dopo tiroidectomia totale; oppure permanente (ipoparatiroidismo per >6 mesi) e colpisce solo fino al 3% dei pazienti^[10]. Inoltre, l'ipoparatiroidismo potrebbe comparire a distanza di anni dall'intervento, probabilmente per dei cambiamenti a livello vascolare che sopraggiungono con l'età, ma il meccanismo fisiopatologico non è ancora stato identificato con certezza. È necessario dunque monitorare i livelli di calcio e fosforo sierico soprattutto nella fase post-operatoria e nei successivi 6 mesi^[11]. Altre cause di ipoparatiroidismo acquisito sono l'ipomagnesemia, che determi-

na un ipoparatiroidismo secondario in quanto normali livelli sierici di Mg sono indispensabili per una normale secrezione di PTH. Inoltre, anche l'ipermagnesemia altera l'attività paratiroidea, poiché agisce a livello del recettore sensibile al calcio (CaSR), emulando l'azione del calcio e inibendo il rilascio di PTH.

Altre cause di ipoparatiroidismo acquisito includono le malattie infiltrative (emocromatosi, malattia di Wilson, amiloidosi, sarcoidosi e intossicazione da alluminio secondaria a dialisi) e le malattie autoimmuni, in particolare nel contesto delle sindromi polighiandolari autoimmuni (SPA).

L'ipoparatiroidismo geneticamente determinato può essere isolato (autosomico recessivo, autosomico dominante o X-linked) oppure inserirsi in quadri sindromici quali Sindrome di Di George, Sindrome Sanjad-Sakati, Sindrome di Kenny-Caffey 1 e 2.

Lo pseudoipoparatiroidismo è una condizione patologica di resistenza all'ormone paratiroideo. Il sospetto clinico sopraggiunge quando si osservano ipocalcemia e iperfosfatemia accompagnati da livelli normali-alti di PTH, dopo aver escluso insufficienza renale cronica, ipomagnesemia, deficit di vitamina D e uso cronico di farmaci anti-riassorbitivi (bifosfonati, denosumab e calcitonina). Modifiche genetiche o epigenetiche del gene GNAS (cromosoma 20q13.3) di derivazione materna sono la causa di un tipo di pseudoipoparatiroidismo, in cui si verifica un'inattivazione o deficit della sub-unità α della proteina transmembrana G a livello tubulare renale con conseguente mancata risposta al PTH; le restanti forme sono ad eziologia sconosciuta. A seconda del quadro clinico-biochimico si riconoscono infatti due forme di tale patologia. Lo pseudoipoparatiroidismo TIPO1 si divide ulteriormente in 1A, 1B, e 1C; questi pazienti presentano un difetto di sintesi del cAMP e in seguito alla somministrazione di PTH esogeno hanno una ridotta escrezione di cAMP e fosfati a livello renale ed inoltre possono avere resistenze ad altri ormoni ipofisari. La forma 1A e 1C si presentano fenotipicamente come i pazienti affetti da osteodistrofia di Albright: bassa statura, obesità, facies rotonda, ritardo mentale, ossificazioni sottocutanee e brachidattili-

lia. La forma 1B e 2 sono fenotipicamente normali. Di particolare interesse è lo pseudo-pseudo-ipoparatiroidismo che viene considerata una forma alternativa del TIPO 1A, in quanto la sua eziologia risiede sempre nel gene GNAS ma di derivazione paterna con pattern autosomico dominante. Fenotipicamente è uguale al TIPO 1A ma conserva la risposta al test con PTH ed inoltre calcemia, fosforemia e PTH hanno valori normali (Tab.1).

Sindrome	Aumento PTH (%)	Età insorgenza (anni)
MEN-1	80-100	20-25
MEN-2A	15-30	>30
FHH/NSHPT	12-14	Alla nascita o entro sei mesi
HPT/JT	80	>30

Tab.1. *Classificazione Pseudoipoparatiroidismo. AD: autosomico dominante; OA: osteodistrofia di Albright; PPIP: Pseudo-pseudoipoparatiroidismo*

Le manifestazioni cliniche dell'ipoparatiroidismo sono ubiquitarie e coinvolgono l'intero organismo, tuttavia, ciò che si osserva più di frequente sono i sintomi neuromuscolari. Quando l'ipoparatiroidismo è inserito in un quadro sindromico più complesso, è consigliato indagare tutti gli assi ormonali in quanto potrebbe essere associato a resistenza periferica generalizzata. In particolare, in caso di origine autoimmune (SPA 1 e SPA 2) e pseudoipoparatiroidismo (tipo 1A e 1C) l'asse tiroideo potrebbe essere alterato^[12]. L'eccitabilità neuromuscolare dovuta all'ipocalcemia, tanto più severa quanto più bassi sono i livelli di calcio, può determinare parestesie e crampi. In corso di ipocalcemia grave si può osservare laringospasmo, broncospasmo, tetania, aritmie e convulsioni. I segni clinici tipici sono il segno di Chvostek, contrazioni ipsilaterali dei muscoli facciali quando si percuote l'area del nervo facciale e il segno di Trousseau, contrazione muscolare della mano quando si gonfia un bracciale per la pressione sanguigna sul braccio al di sopra dei 20 mmHg dei valori pressori sistolici per 3 minuti. Segni indiretti di ipocalcemia possono essere osservati tramite elettrocardiogramma, in cui può essere presente un prolungamento dell'intervallo QT corretto, onda U prominente e T anormale. Inoltre, calcificazioni a livello del sistema nervoso

centrale possono complicare l'ipoparatiroidismo determinando sintomatologia parkinsoniana con tremore, bradicinesia, rigidità e instabilità posturale; e distonia con torsioni o posture fisse anomale. L'ipoparatiroidismo non causa un danno renale diretto, tuttavia il suo trattamento associato all'incapacità di riassorbire il calcio determina elevata calciuria con conseguente nefrocalcosi. I pazienti ipoparatiroidici hanno un rischio aumentato rispetto la popolazione generale di incorrere in insufficienza renale cronica. L'ipoparatiroidismo è anche causa di cataratta, prediligendo la forma corticale e non nucleare che è età-correlata. Pelle secca, alopecia e fragilità ungueale sono di comune riscontro in questi pazienti. I sintomi neuropsichiatrici possono variare dalla depressione maggiore al disturbo bipolare^[13].

IPOPARATIROIDISMO, PSEUDOIPOPARATIROIDISMO E SALUTE OSSEA

In condizioni di ipocalcemia, il PTH agisce primariamente tramite l'aumento del riassorbimento renale di calcio e a livello osseo tramite la degradazione dell'idrossiapatite a partire dall'osso corticale e in seguito da quello trabecolare. Il PTH stimola osteociti, osteoblasti e i loro precursori, determinando riduzione del rimodellamento osseo con progressiva distruzione e diminuzione della massa minerale ossea pur di prevenire condizioni di ipocalcemia. Inoltre, il PTH inibisce la sclerostina, secreta dagli osteociti, determinando una inibizione dell'apoptosi degli osteoblasti^[14-15].

La diminuzione del rimodellamento osseo determinata dall'ipoparatiroidismo provoca la conseguente diminuzione dei marker del turnover osseo, quali fosfatasi alcalina, osteocalcina, propeptide N-terminale del procollagene 1, telopeptide C terminale del collagene di tipo 1^[16]. Il diminuito turnover osseo determina un aumento della massa ossea con ispessimento della corticale e trabecolare, infatti lo Z-score dei pazienti ipoparatiroidici risulta aumentato soprattutto a livello della colonna vertebrale, esponendo il paziente a fratture per mancata elasticità del tessuto osseo a livello vertebrale^[17]. L'osso nel paziente ipoparatiroidico risulta ispessito a livello corticale con una diminuzione parallela della porosità, la porzione trabecolare è ingran-

dita e in ultima istanza viene intaccato il compartimento spugnoso con aumento del suo volume. Ciò comporta una diminuzione dell'attività di rimodellamento e riassorbimento a livello di tutti e tre i compartimenti ossei; dunque, l'osso perde la sua capacità riparativa. A ciò si aggiunge anche spondiloartropatia da calcificazioni ligamentose e sindesmofiti. Fujiyama et al. hanno ipotizzato che una condizione di ipoparatiroidismo potesse proteggere dalla perdita di massa ossea le donne in post-menopausa. Se quantitativamente l'osso sembrerebbe sano, qualitativamente ancora non è stato accertato che lo sia. Infatti, l'esposizione al rischio fratturativo in questi pazienti rimane un tema dibattuto in letteratura, essendo presenti studi con risultati contrastanti^[16-17].

In particolare, uno studio ha mostrato che i pazienti ipoparatiroidici sembravano protetti dal rischio di fratture degli arti superiori^[18]. Tuttavia, diversi studi hanno rilevato una maggiore fragilità vertebrale in condizioni di ipoparatiroidismo, per cui nonostante l'aumento della densità ossea il paziente è considerato a rischio di frattura vertebrale^[19]. Per tale motivo, bisognerebbe incentivare l'uso della morfometria vertebrale nel follow-up del paziente con ipoparatiroidismo, per identificare fratture silenti.

Interessante è osservare come la massa ossea si comporti in maniera opposta in condizioni di eccesso o deficit di PTH e GH: l'iperparatiroidismo e l'acromegalia sono caratterizzate da un aumento del metabolismo osseo, mentre l'ipoparatiroidismo e il deficit di GH sono caratterizzate da una diminuzione del metabolismo osseo. Tuttavia, la massa ossea è incrementata in caso di ipoparatiroidismo e acromegalia, mentre è diminuita in caso di iperparatiroidismo e deficit di GH. I meccanismi che sottintendono questa discrepanza non sono ancora conosciuti. Nonostante le modifiche istologiche siano chiarite, non è ancora definito l'effetto delle stesse sulla clinica, in quanto si osserva una contraddittoria esposizione a fratture vertebrali rispetto a una protezione verso quelle degli arti superiori.

Il fenotipo dell'osteodistrofia di Albright, così come dello pseudoipoparatiroidismo 1A e 1C, è caratterizzato da bassa statura, ossificazioni sottocutanee

e brachidattilia associato ad obesità, facies rotonda e ritardo mentale. Nella prima decade di vita si manifesta la brachidattilia, cioè un'alterata crescita delle ossa lunghe della mano e dei piedi che risultano più corte e allargate. In tal caso è stata ipotizzato un ruolo della subunità $Gs\alpha$ che determina una accelerazione del processo endocrale nella cartilagine di coniugazione delle ossa lunghe e quindi una prematura chiusura e una ridotta crescita ossea^[20]. Nonostante questa manifestazione fenotipica si manifesti solo nei casi sopracitati, non è possibile escludere ad oggi un contributo da parte di altri fattori, come la pluriresistenza ormonale.

IPOPARIROIDISMO, PSEUDOIPOPARIROIDISMO E SINDROME METABOLICA

Le possibili relazioni tra ipoparatiroidismo, ipocalcemia e alterazioni del quadro endocrino-metabolico sono poco approfondite. È noto che il trattamento sostitutivo con PTH (1-84) a 100 $\mu\text{g}/\text{die}$ in pazienti con ipoparatiroidismo determina una riduzione del peso corporeo, senza però incidere sulla regolazione di glicemia, insulino-resistenza e distribuzione del grasso in maniera significativa^[21]. La ricerca scientifica si è concentrata maggiormente sul quadro metabolico dei pazienti con pseudoipoparatiroidismo poiché alcune forme sono associate ad obesità ad esordio precoce. Il gene *GNAS* è stato recentemente associato alla regolazione del peso corporeo, ad alterazioni metaboliche e ritardo/accelerazione della crescita intrauterina. La sub-unità $Gs\alpha$ partecipa alla regolazione del metabolismo energetico e del glucosio^[22]. Tuttavia, nonostante siano state osservate obesità e alterazioni del metabolismo del glucosio, non è ancora stata riconosciuta un'associazione solida tra sindrome metabolica e pseudoipoparatiroidismo. Albright et. al. identificarono già nel 1947 l'obesità come manifestazione clinica precoce nei pazienti affetti da osteodistrofia, così come la stessa si presenta nel corso dello pseudoipoparatiroidismo di tipo A e tipo C. In quanto tale, le conseguenze metaboliche che possono manifestarsi durante tali patologie potrebbero essere secondarie alla stessa obesità, che complica il quadro preesistente. I bambini con pseudoipoparatiroidismo tipo A mostrano una di-

minuzione del dispendio energetico a riposo rispetto i controlli obesi, ma anche sintomi iperfagici simili ai controlli [23,24]. Sia l'iperfagia che il dispendio energetico si normalizzano con il passare degli anni [23,25]. I pazienti con pseudoparatiroidismo tipo A inoltre hanno una diminuita sensibilità all'insulina a partire dall'infanzia, che pare dipendere solo parzialmente dalla concomitante obesità [26]. In linea con tale osservazione, studi su animali hanno dimostrato che l'insulino-resistenza in caso di mutazioni inattivanti di $G\alpha$ si manifesta prima dell'insorgere dell'obesità. La mutazione materna del gene GNAS che determina silenziamento o deficit della sub-unità $G\alpha$ è responsabile del rapido e anormale aumento di peso; l'eredità paterna della mutazione GNAS, al contrario, non determina lo stesso fenotipo e quindi non si osservano complicanze metaboliche [27]. Infatti, è stato chiaramente dimostrato che negli animali $G\alpha$ stimola il dispendio energetico a riposo attraverso il sistema nervoso simpatico e previene l'intolleranza al glucosio, l'insulino-resistenza e l'iperlipidemia [28].

Nel tessuto adiposo bruno il deficit di $G\alpha$ incrementa l'accumulo del grasso a livello viscerale; inoltre, questa molecola partecipa anche al pathway di altri ormoni, tra cui α MSH, responsabile del meccanismo di fame/sazietà a livello centrale, alla cui resistenza corrisponde un comportamento di iperfagia [23,29]. Anche la resistenza al GH può partecipare alle alterazioni glicemiche osservate. Tuttavia, mancano in letteratura degli studi specifici che caratterizzino le popolazioni in esame per identificare quale sia il meccanismo alla base di queste alterazioni metaboliche, se dipendenti dalla resistenza al PTH o dalle comorbidità associate.

IPERPARATIROIDISMO, SALUTE OSSEA E SINDROME METABOLICA

L'iperparatiroidismo è una disfunzione endocrina caratterizzata da un'aumentata secrezione di PTH da parte di una o più ghiandole paratiroidee, con conseguente disregolazione del metabolismo calcio-fosforo e insorgenza di ipercalcemia ed ipofosforemia. L'iperparatiroidismo viene comunemente classificato in base all'eziologia in primario (o primitivo), secondario e terziario. L'iperpara-

tiroidismo primario è causato dall'aumentata produzione di PTH da parte di tessuto paratiroideo iperfunzionante, nell'80% dei casi sostenuta da un adenoma paratiroideo, mentre una patologia multighiandolare si osserva nel 15-20% dei casi, solitamente come iperplasia delle paratiroidee o, più raramente, come adenomi multipli; in meno dell'1% dei casi, l'iperparatiroidismo è sostenuto da un carcinoma paratiroideo. L'iperparatiroidismo secondario è una condizione caratterizzata da un aumento del PTH in risposta all'ipocalcemia, ipovitaminosi D e/o ipofosfatemia. L'iperparatiroidismo terziario si sviluppa nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario in cui l'ipersecrezione di PTH diviene autonoma [1,30].

La patologia interessa maggiormente soggetti di sesso femminile e con età superiore a 50 anni. L'incidenza nella popolazione generale varia da 25 a 50 nuovi casi per 100.000 abitanti. L'iperparatiroidismo è sporadico nella maggior parte dei pazienti, mentre nel 10-15% dei casi è associato a una patologia ereditaria, legata a sindromi familiari ad età di insorgenza più precoce come le sindromi da neoplasie endocrine multiple MEN-1, MEN-2A, la sindrome iperparatiroidismo-tumore della mandibola (HPT/JT), l'iperparatiroidismo primario familiare isolato, l'ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH) e l'iperparatiroidismo grave neonatale (NSHPT) (Tab.2) [31].

Caratteristiche	Tipo 1A	PPIP	Tipo 1B	Tipo 1C	TIPO 2
Fenotipo	OA	OA	Normale	OA	Normale
Risposta al PTH	cAmp ↓ urinario ↓ fosforo urinario	cAmp ↔ urinario ↔	cAmp ↓ urinario ↓ fosforo urinario	cAmp ↓ urinario ↓ fosforo urinario	cAmp ↔ urinario ↓ fosforo urinario
Calcemia	↓ ↔	↔	↓ ↔	↓ ↔	↓ ↔
Resistenza ormonale	Generalizzata	Assente	PTH	Generalizzata	PTH
Attività $G\alpha$	↓	↓	↔	↔	↔
Eredità	AD	AD	-	-	-

Tab.2. Iperparatiroidismo legato a sindromi genetiche. MEN-1, MEN-2A Sindromi da neoplasie endocrine multiple tipo 1 e tipo 2 A, FHH ipercalcemia ipocalciurica familiare, NSHPT iperparatiroidismo grave neonatale, HPT/JT sindrome iperparatiroidismo-tumore della mandibola.

Iperparatiroidismo legato a sindromi genetiche. MEN-1, MEN-2A Sindromi da neoplasie endocrine multiple tipo 1 e

tipo 2 A, FHH ipercalcemia ipocalciurica familiare, NSHPT iperparatiroidismo grave neonatale, HPT/JT sindrome iperparatiroidismo-tumore della mandibola.

Nell'iperparatiroidismo, si osserva un'umentata produzione di PTH da parte delle paratiroidi, a causa della perdita della sensibilità alla concentrazione sierica di calcio.

L'iperparatiroidismo primario asintomatico è la presentazione più comune (50-80% dei casi) nei paesi in cui si effettuano esami biochimici di routine. Generalmente l'ipercalcemia è lieve (< 12 mg/dl) e il coinvolgimento degli organi bersaglio è poco comune. Il rene presenta segni della patologia in meno del 20% dei pazienti, mentre l'osso ancora meno frequentemente. Al contrario, nei paesi meno sviluppati, dove lo screening biochimico non è implementato di routine, la patologia si manifesta proprio con il coinvolgimento degli organi bersaglio e con valori di ipercalcemia moderati-gravi (> 12 mg/dl).

Il quadro clinico dipende dalla severità dell'ipercalcemia e dalla rapidità della sua insorgenza. Nell'ipercalcemia lieve, la maggior parte dei pazienti sono asintomatici. Le manifestazioni cliniche dell'ipercalcemia comprendono stipsi, anoressia, nausea e vomito, dolore addominale e ileo, sintomi cardiaci e neuromuscolari, confusione, delirium, psicosi, stupor e coma. La compromissione del meccanismo di concentrazione renale, porta a poliuria, nicturia e polidipsia.

Oltre alla sintomatologia derivante dall'ipercalcemia il quadro clinico è caratterizzato dallo sviluppo delle complicanze croniche a livello degli organi bersaglio, principalmente osso e rene, in cui l'effetto del PTH è quello di aumentare il riassorbimento del calcio, favorendone la ritenzione, e aumentare l'escrezione di fosfato.

La diagnosi di iperparatiroidismo è biochimica, con l'evidenza di livelli di calcio sierico elevati e di PTH inappropriatamente elevati, ridotta concentrazione sierica di fosforo ed elevati livelli urinari di calcio e fosforo. Un'ulteriore alterazione relativamente frequente è la presenza di ipovitaminosi D^[32].

Dal punto di vista strumentale, l'esame di prima linea è rappresentato dall'ecografia paratiroidea, seguito dalla scintigrafia paratiroidea con 99m Tc-Sestami-

bi per la localizzazione delle paratiroidi iperplastiche^[1]. Infine, negli ultimi anni, la PET con colina radiomarcata si è dimostrata eccellente nel rilevare adenomi paratiroidi in pazienti con altri esami strumentali negativi^[33]. Devono inoltre essere effettuati esami che indaghino lo sviluppo delle complicanze croniche della patologia. Il rene viene solitamente studiato tramite ecografia renale per la valutazione di nefrolitiasi, nefrocalcosi o di segni indiretti di patologia ostruttiva. L'osso viene invece valutato tramite l'esecuzione di MOC-DEXA lombare e femorale ed RX della colonna dorsale e lombosacrale, per la ricerca di osteopenia/osteoporosi e fratture vertebrali.

IPERPARATIROIDISMO E SALUTE OSSEA

In condizioni di iperparatiroidismo, a livello osseo il PTH agisce su osteoblasti, osteociti e osteoclasti, alterando il normale funzionamento dell'unità di rimodellamento osseo, portando ad un aumentato riassorbimento osseo. Nella maggior parte dei casi si osservano osteopenia ed osteoporosi, fino allo sviluppo di fratture patologiche principalmente di vertebre e femore. Nei casi più gravi, la manifestazione ossea della malattia è rappresentata dall'osteite fibroso-cistica, patognomica di tale endocrinopatia. Tale condizione si distingue per la presenza di lesioni radiologiche caratteristiche, quali la degranulazione sale e pepe del cranio, l'assottigliamento distale della clavicola, il riassorbimento sottoperiostale delle falangi distali, cisti ossee e tumori bruni. Queste caratteristiche possono essere associate a fratture, deformità scheletriche e dolore osseo. Gli effetti dell'iperparatiroidismo sull'osso vengono evidenziati, alla MOC-DEXA, principalmente nell'osso corticale, soprattutto nel terzo prossimale del radio e, in misura minore, nel femore prossimale; la colonna lombare, invece, viene solitamente risparmiata, tranne che nelle donne in postmenopausa. Si stima che dal 6% al 27% dei pazienti presentino una rapida perdita ossea alla colonna vertebrale e/o nel radio. Pertanto, il monitoraggio individuale della BMD sembra utile nell'identificare soggetti con significativa perdita ossea^[34].

Tra le indicazioni all'asportazione chirurgica nell'iperparatiroidismo primario rientra una condizione di T-score < -2.5 DS a

livello di colonna lombare, anca, collo femorale o terzo distale del radio, e/o presenza di pregresse fratture da fragilità; nelle donne in età premenopausale e negli uomini di età < 50 anni si considera lo Z-score (sempre con il cut-off di -2.5 DS) [35]. Diversi studi hanno mostrato un significativo aumento postoperatorio della massa ossea rispetto ai gruppi che non sottoposti ad intervento di asportazione delle paratiroidi iperfunzionanti. Una recente metanalisi [36] di due studi randomizzati e due studi osservazionali ha analizzato il comportamento dell'iperparatiroidismo in pazienti senza complicanze e non ha riscontrato alcuna differenza tra chirurgia e osservazione in termini di fratture, nefrolitiasi, eventi cardiovascolari o peggioramento della MOC-DEXA in 2 anni. Ciò supporta la raccomandazione di praticare semplice osservazione nel paziente senza complicanze o fattori di rischio per queste ultime. Tuttavia, uno studio randomizzato della durata di 5 anni [37] in una popolazione di età compresa tra 50 e 80 anni con modesta ipercalcemia e una BMD leggermente ridotta ha mostrato che nel gruppo di osservazione si osserva una perdita ossea femorale, mentre nel gruppo sottoposto ad intervento c'era una migliore densità ossea della colonna vertebrale e del femore. Tali risultati giustificherebbero un intervento chirurgico, anche in pazienti a basso rischio. L'osservazione potrebbe aiutare a identificare i pazienti che stanno perdendo massa ossea, in maniera tale da decidere, eventualmente, per l'intervento. Il guadagno post paratiroidectomia rimane modesto, ma comunque significativo e si osserva in circa il 50% dei pazienti operati, giustificando il follow up dopo la paratiroidectomia [34].

Nell'iperparatiroidismo secondario le manifestazioni cliniche sono principalmente ossee, con dolori ossei, miopatia prossimale, fratture, osteomalacia e calcificazioni nei tessuti molli. La malattia ossea secondaria alla malattia renale cronica comprende alterazioni ossee, anomalie di laboratorio quali aumento dei livelli di fosforo, FGF-23, klotho e sclerostina e calcificazioni vascolari. La terapia si basa sul calcitriolo, che va a sopprimere la produzione di PTH. I pazienti non responsivi (50% circa) possono sviluppare la sindrome dell'osso adinamico, con riduzione del turnover osseo e possibili

alterazioni della matrice ossea.

Anche la carenza di 25-idrossivitamina D provoca un aumentato turnover osseo con perdita di massa ossea, difetti di mineralizzazione e fratture, sebbene molti soggetti non presentino sintomi clinici [38].

IPERPARATIROIDISMO E SINDROME METABOLICA

L'iperparatiroidismo è stato associato con diversi aspetti della sindrome metabolica. In particolare, l'elevata prevalenza di sovrappeso, ridotta tolleranza al glucosio, dislipidemia e ipertensione è stata riportata sia nell'iperparatiroidismo asintomatico che manifesto. In particolare, sia l'ipercalcemia che la sindrome metabolica possono svolgere un ruolo nel rischio cardiovascolare di tali pazienti. L'ipercalcemia probabilmente contribuisce solo nei casi gravi e sintomatici, mentre la sindrome metabolica nei casi lievi o asintomatici [34].

Nei paesi occidentali, recenti studi hanno indagato la relazione tra iperparatiroidismo e mortalità cardiovascolare. In una coorte di 197 pazienti non operati ipercalcemici, la mortalità cardiovascolare è risultata aumentata rispetto a soggetti normocalcemicici appaiati per età e sesso. In questo studio la mortalità cardiovascolare era correlata con la calcemia (HR 1,72 (95% CI 1,24 e 2,37) [39]. Tuttavia, in assenza di studi randomizzati dedicati, non è chiaro se la chirurgia possa migliorare la mortalità cardiovascolare nei pazienti con iperparatiroidismo. La chirurgia potrebbe migliorare gli esiti cardiovascolari quando eseguita poco dopo la diagnosi e nelle forme più lievi, situazioni in cui il danno cardiovascolare risulta meno avanzato [40].

In particolare, il legame tra obesità e PTH è compreso solo in parte, tuttavia sembra che pazienti con iperparatiroidismo siano in media più obesi degli individui sani. Una recente metanalisi condotta su 17 studi (617 pazienti con iperparatiroidismo e 1.248 controlli) ha mostrato un BMI più elevato nei pazienti con iperparatiroidismo [41]. L'aumento di peso sembra essere principalmente correlato all'aumento della massa grassa e all'aumento della percentuale di adiposità centrale nelle donne in post menopausa. Inoltre, l'obesità non sembra essere correlata alla carenza di vitamina

D né all'aumento della calcemia. È stato proposto che l'eccesso di PTH possa portare all'aumento del peso corporeo favorendo un aumento dell'ingresso di calcio negli adipociti, portando a una riduzione della lipolisi in risposta alle catecolamine. A sua volta, l'obesità modula la presentazione clinica dell'iperparatiroidismo, indipendentemente dai livelli di ipercalcemia. Infatti, i pazienti obesi presentano un fenotipo più grave, con livelli di PTH più elevati, ipercalciuria, nefrolitiasi e depressione più gravi; al contempo, risultano protetti contro l'osteoporosi^[42]. Uno studio ha riportato che il sovrappeso di solito anticipa lo sviluppo dell'ipercalcemia nell'iperparatiroidismo^[41].

La prevalenza stimata di ridotta tolleranza al glucosio e diabete nei pazienti con iperparatiroidismo è di circa il 25 e il 10%, rispettivamente e tali valori risultano superiori a quelli della popolazione generale^[43,44]. I tassi di prevalenza di alterata glicemia a digiuno, ridotta tolleranza al glucosio e diabete sembrano essere ugualmente aumentati nei pazienti asintomatici e sintomatici. La storia naturale del metabolismo del glucosio nell'iperparatiroidismo non è stata ancora compresa a fondo, a causa della mancanza di studi prospettici a lungo termine. Alcuni studi hanno dimostrato che i pazienti con iperparatiroidismo presentano una riduzione della sensibilità all'insulina, sia basale che dopo stimolo. L'impatto della cura dell'iperparatiroidismo sul metabolismo del glucosio resta da chiarire, dal momento che la paratiroidectomia ha portato alla regressione di diabete o ridotta tolleranza al glucosio soltanto in alcuni casi^[44,45].

Nei pazienti con iperparatiroidismo alcuni studi hanno evidenziato un profilo lipidico aterogeno, caratterizzato da diminuzione dei livelli di colesterolo HDL ed aumento di trigliceridi e colesterolo LDL. Non sono state osservate diminuzioni significative dei livelli di tali lipidi dopo 3 mesi^[46], 6 mesi e 1 anno^[47] dalla paratiroidectomia, anche dopo l'esclusione di pazienti in terapia con farmaci ipolipemizzanti^[46]. Questi dati suggeriscono che la chirurgia sembra avere un effetto marginale sulla dislipidemia nei pazienti con iperparatiroidismo. I risultati sono più contrastanti nei pazienti affetti da iperparatiroidismo lieve, dal mo-

mento che diversi studi evidenziano una diminuzione dei livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL (anche nei pazienti che assumono farmaci ipolipemizzanti) e dei trigliceridi e un aumento dei livelli di colesterolo HDL^[48]. Pertanto, la paratiroidectomia sembra migliorare la dislipidemia solo nell'iperparatiroidismo lieve. Diverse evidenze indicano che l'iperparatiroidismo si associa ad un aumentato rischio di ipertensione arteriosa. Tale alterazione è stata rilevata nel 40-65% dei pazienti, prevalenza che risulta più alta che nella popolazione generale^[49,50]. Allo stato attuale, diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare la relazione tra iperparatiroidismo e ipertensione. Il calcio è stato identificato come regolatore del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), dal momento che l'ipercalcemia cronica causa un aumento dell'attività reninica, attraverso la stimolazione cronica del recettore sensibile al calcio (CASR). Oltre all'ipercalcemia, anche gli elevati livelli di PTH possono contribuire, poiché tale ormone correla con i livelli di aldosterone in tali pazienti; una delle azioni proposte del PTH è proprio quella di stimolare la sintesi di aldosterone. Il PTH, inoltre, può indurre ipertensione anche attraverso la disfunzione endoteliale, aumentando l'attività simpatica o attraverso un effetto diretto sulle cellule muscolari lisce vascolari, che esprimono il suo recettore; ciò porterebbe, nel tempo, ad un aumento della resistenza vascolare periferica con la conseguente genesi dell'ipertensione^[49].

Diversi studi hanno valutato la reversibilità della malattia cardiovascolare, e in particolare dell'ipertensione, nei pazienti affetti da iperparatiroidismo sottoposti a paratiroidectomia. Nella maggior parte dei casi è stata documentata una riduzione dell'attività della renina plasmatica (PRA), dei livelli di angiotensina II e di aldosterone, mentre in alcuni è stata documentata una riduzione significativa dei valori della pressione arteriosa sistolica e diastolica dopo l'intervento^[49]. La paratiroidectomia ha migliorato la pressione arteriosa in diversi studi, 6 mesi dopo l'intervento in 147 pazienti^[51], 6 mesi dopo l'intervento in 726 pazienti^[52] e fino a 2 anni dopo l'intervento in 501 pazienti con iperparatiroidismo rispetto ai 1879 pazienti non operati^[53]. Le componenti della sindrome meta-

bolica sono noti fattori di rischio per lo sviluppo della malattia renale cronica, mentre meno nota è la correlazione esistente tra tali caratteristiche e l'iperparatiroidismo secondario a questa condizione. La malattia ossea secondaria alla malattia renale cronica un' aumentata mortalità e incidenza di malattie cardiovascolari. Il trattamento dei fattori di rischio non è sufficiente per prevenire la calcificazione vascolare e per ridurre la mortalità cardiovascolare; tuttavia, come dimostrato dallo studio EVOLVE in pazienti sottoposti a dialisi^[54], la terapia con cinacalcet porta ad una riduzione dei livelli di PTH, senza però influenzare i parametri cardiovascolari, ad eccezione di una lieve riduzione della pressione arteriosa.

In conclusione, l'iperparatiroidismo nella malattia renale cronica è un determinante principale delle calcificazioni vascolari e della mortalità cardiovascolare, che può essere a sua volta influenzata da un profilo cardiometabolico non ben controllato.

IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO A DEFICIT DI VITAMINA D

La carenza di 25-idrossivitamina D è stata proposta come possibile fattore in grado di contribuire allo sviluppo della sindrome metabolica. Infatti, gli adipociti, le cellule beta pancreatiche e le cellule muscolari sono bersagli per la vitamina D. Diversi studi epidemiologici supportano l'associazione di obesità, insulino-resistenza e diabete con una ridotta azione della vitamina D e le concentrazioni di vitamina D presentano una correlazione inversa con i parametri relativi all'obesità (BMI, circonferenza vita)^[55].

Allo stesso modo, la carenza di vitamina D è associata all'insulino-resistenza e al diabete; tuttavia, attualmente l'integrazione vitaminica non è raccomandata per la prevenzione o il miglioramento del diabete.

La carenza di vitamina D è stata associata anche all'ipertensione. Diversi studi riportano che i livelli di 25OHD sono inversamente correlati con i livelli di renina e angiotensina II. Tuttavia, la correzione dei livelli di vitamina D non ha portato a un miglioramento dei valori di pressione arteriosa dopo 8 settimane^[56]. Nel considerare l'impatto della vitamina D e dell'iperparatiroidismo secondario sui livelli pressori, si è osservato che le modificazioni pressorie correlano maggiormente con gli aumenti di PTH e non ai livelli di vitamina D, suggerendo che gli effetti su tale parametro sono mediati principalmente dal PTH^[57].

CONCLUSIONI

Le patologie paratiroidi determinano alterazioni diverse a carico del metabolismo calcio fosforo e provocano aumento del rischio di fratture, seppur con meccanismi differenti mediati dal PTH. La presenza di patologie paratiroidi impone una valutazione periodica della salute ossea in modo da prevenire o intervenire precocemente in caso di alterazioni della densità minerale o fratture. La sindrome metabolica con le sue molteplici manifestazioni, epidemiologicamente sempre più diffuse, sembra associarsi negativamente a diversi aspetti delle patologie paratiroidi, in particolare all'iperparatiroidismo.

DICHIARAZIONI

Approvazione etica e consenso alla partecipazione - Non applicabile.

Consenso alla pubblicazione - Non applicabile.

Politica di condivisione dati e materiali - Non applicabile.

Conflitti di interesse - Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare relativi a questo articolo.

Interessi finanziari personali - Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Finanziamenti - Gli autori non hanno ricevuto finanziamenti per questo articolo.

Occupazione - Non applicabile.

Altri interessi contrastanti - Nessun interesse contrastante.

Contributi degli autori - R.Mo. ha ideato l'articolo, analizzato e interpretato i dati. R.Mi., A.L., G.C. hanno contribuito alla ricerca bibliografica e alla stesura del manoscritto. R.S.A. e A.C. hanno revisionato il manoscritto. Tutti gli autori hanno letto e approvato il manoscritto finale.

Ringraziamenti - Non applicabile.

BIBLIOGRAFIA

1. Lupoli G.A., Panico A., Lupoli G., Malattie delle paratiroidi e del metabolismo calcio fosforo in Dario Giugliano, Annamaria Colao, Gabriele Riccardi Endocrinologia e Malattie del metabolismo. Idelson-Gnocchi. Napoli. 2017. p.134-169
2. Akerström G., Hellman P., Hessman O., Segersten U., Westin G. Parathyroid glands in calcium regulation and human disease. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2005. 1040. p.53-58. DOI: 10.1196/annals.1327.005

3. Takashi Y., Fukumoto S. Phosphate-sensing and regulatory mechanism of FGF23 production. *J. Endocrinol. Invest.* 2020. 43(7). p.877-883. DOI:10.1007/s40618-020-01205-9
4. Malluche H.H., Koszewski N., Monier-Faugere M.C., Williams J.P., Mawad H. Influence of the parathyroid glands on bone metabolism. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006. Suppl 2. p.23-33. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2006.01664.x
5. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J., IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet.* 2005. 366(9491). p.1059-1062. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67402-8
6. Bovolini A., Garcia J., Andrade M.A., Duarte J.A. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int. J. Sports Med.* 2021. 42(3). p.199-214. DOI:10.1055/a-1263-0898
7. Gupta A., Winer K., Econs M. J., Marx S. J., Collins M. T. FGF-23 is elevated by chronic hyperphosphatemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. 89. P4489-4492. DOI: 10.1210/jc.2004-0724
8. Clarke, B. L. et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. 101. p.2284-2299. DOI:10.1210/jc.2015-3908
9. Astor M. C. et al. Epidemiology and health-related quality of life in hypoparathyroidism in Norway. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. 101(8). p.3045-3053. DOI:10.1210/jc.2016-1477
10. Cho J. N., Park W. S., Min S. Y. Predictors and risk factors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Int. J. Surg.* 2016. 34. p.47-52. DOI:10.1016/j.ijso.2016.08.019
11. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2008. 359. p.391-403. DOI:10.1056/NEJMc0803050
12. Mantovani G., Elli F. M., Corbetta S. Hypothyroidism associated with parathyroid disorders. 2017. 31(2). p.161-173. DOI:10.1016/j.beem.2017.04.004
13. Mannstadt M., Bilezikian J. P., Thakker R. V., et al. Hypoparathyroidism. *Nature Reviews Disease Primers. Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017. 31(3) DOI:10.1038/nrdp.2017.55
14. Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R. et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2001. 344. p.1434-41. DOI:10.1056/NEJM200105103441904
15. Ma Y.L., Cain R.L., Halladay D.L. et al. Catabolic effects of continuous human PTH (1-38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene associated bone formation. *Endocrinology.* 2001. 142. DOI:10.1210/endo.142.9.8356
16. Rubin M.R., Dempster D.W., Sliney J. Jr., et al. PTH (1-84) administration reverses abnormal bone remodeling dynamics and structure in hypoparathyroidism. *J. Bone Miner. Res.* 2011. 26. p.2727-2736. DOI:10.1002/jbmr.452
17. Abugassa S., Nordenstrom J., Eriksson S., Sjoden G. Bone mineral density in patients with chronic hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. 76. p.1617-1621. DOI: 10.1210/jcem.76.6.8501170
18. Underbjerg L., Sikjaer T., Mosekilde L., Rejnmark L. Postsurgical hypoparathyroidism—risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J. Bone Miner. Res.* 2014. 29. p.2504-2510. DOI:10.1002/jbmr.2273
19. Griffith J.F., Genant H.K. New advances in imaging osteoporosis and its complications. *Endocrine.* 2012. 42. p.39-51. DOI:10.1007/s12020-012-9691-2
20. Bellow C.G., Ishida H., Aubin J.E., Heersche J.N.M. Parathyroid hormone reversibly suppresses the differentiation of osteoprogenitor cells into functional osteoblasts. *Endocrinology* 1990. 127:3111. DOI:10.1210/endo-127-6-3111
21. Harsløf T., Sikjaer T., Sørensen L., Pedersen S.B., Mosekilde L., Langdahl B.L., Rejnmark L.: The effect of treatment with PTH on undercarboxylated osteocalcin and energy metabolism in hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. 100. p.2758-2762. DOI:10.1210/jc.2015-1477
22. Bastepe M., Jüppner H. GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Horm. Res.* 2005. 63. p.65-74. DOI:10.1159/000083895
23. Wang L., Shoemaker A.H. Eating behaviors in obese children with pseudohypoparathyroidism type 1a: a cross-sectional study. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2014. 21. DOI:10.1186/1687-9856-2014-21
24. Roizen J.D., Danzig J., Groleau V., McCormack S., Casella A., Harrington J., Sochetti E., Tershakovec A., Zemel B.S., Stallings V.A., Levine M.A. Resting energy expenditure is decreased in pseudohypoparathyroidism type 1A. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. 101. p.880- 888. DOI:10.1210/jc.2015-3895
25. Muniyappa R., Warren M.A., Zhao X., Aney S.C., Courville A.B., Chen K.Y., Brychta R.J., Germain-Lee E.L., Weinstein L.S., Skarulis M.C. Reduced insulin sensitivity in adults with pseudohypoparathyroidism type 1a. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. 98. p.1796-1801. DOI:10.1210/jc.2013-1594
26. Nwosu B.U., Lee M.M.: Pseudohypoparathyroidism type 1a and insulin resistance in a child. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009. 5. p.345-350. DOI:10.1038/nrendo.2009.81
27. Long D.N., McGuire S., Levine M.A., Weinstein L.S., Germain-Lee E.L. Body mass index differences in pseudohypoparathyroidism type 1a versus pseudopseudohypoparathyroidism may implicate paternal imprinting of Galpha(s) in the development of human obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. 92. p.1073- 1079. DOI:10.1210/jc.2006-1497
28. Chen M., Nemecek N.M., Mema E., Wang J., Weinstein L.S.: Effects of deficiency of the G protein Gs on energy and glucose homeostasis. *Eur. J. Pharmacol.* 2011. 660. p.119-124. DOI:10.1016/j.ejphar.2010.10.105
29. Ong K.K., Amin R., Dunger D.B. Pseudohypoparathyroidism-another monogenic obesity syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2000. 52. p.389-391. DOI:10.1046/j.1365-2265.2000.00911.x
30. Bilezikian J.P., Bandeira L., Khan A., Cusano N.E. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2018. 391(10116). p.168-178. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31430-7
31. Marx S.J. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N. Engl. J. Med.* 2000. 343. p.1863-75. DOI:10.1056/NEJM200012213432508
32. Bandeira F., Griz L., Chaves N., et al. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism—a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2013. 57. p.406-424. DOI:10.1590/s0004-27302013000600002

33. Treglia G, Piccardo A, Imperiale A, Strobel K, Kaufmann P.A., O Prior J, Giovannella L. Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2019. 46(3). p.751-765. DOI:10.1007/s00259-018-4123-z
34. Cormier C., Koumakis E. Bones and Primary Hyperparathyroidism. *Joint Bone Spine.* 2021 20. 105129. DOI:10.1016/j.jbspin.2021.105129
35. Bilezikian J.P., Khan A.A., Potts J.T. Jr, on behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. 94. p.335-339. DOI: 10.1210/jc.2008-1763
36. Singh Ospina N., Maraka S., Rodriguez-Gutierrez R. et al. Comparative efficacy of parathyroidectomy and active surveillance in patients with mild primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 2016. 27. p.3395-3407. DOI:10.1007/s00198-016-3715-3
37. Lundstam K., Heck A., Godang K., Mollerup C., et al. Effect of Surgery Versus Observation: Skeletal 5-Year Outcomes in a Randomized Trial of Patients with Primary HPT (the SIPH Study). *J. Bone Miner. Res.* 2017. 32. p.1907-1914. DOI:10.1002/jbmr.3177
38. Thacher T., Clarke B. L. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin. Proc.* 2011. 86(1). p.50-60. DOI:10.4065/mcp.2010.0567
39. Lundgren E., Lind L., Palmér M., Jakobsson S., Ljunghall S., Rastad J. Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years. *Surgery* 2001. 130(6). DOI:10.1067/msy.2001.118377
40. Frey S., Mirallié E., Cariou B., Blanchard C. Impact of parathyroidectomy on cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: A narrative review. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021. 31(4). p.981-996. DOI:10.1016/j.nu-mecd.2020.12.029
41. Bolland M.J., Grey A.B., Gamble G.D., Reid IR: Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. 90. p.1525-1530. DOI:10.1210/jc.2004-1891
42. Tran H., Grange J.S., Adams-Huet B., Nwariaku F.E., Rabaglia J.L., Woodruff S.L., Holt S.A., Maalouf N.M. The impact of obesity on the presentation of primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99. p.2359-2364. DOI:10.1210/jc.2013-3903
43. Khaleeli A.A., Johnson J.N., Taylor W.H. Prevalence of glucose intolerance in primary hyperparathyroidism and the benefit of parathyroidectomy. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007. 23. p.43-48. DOI:10.1002/dmrr.637
44. Kumar S., Olukoga A.O., Gordon C., Mawer E.B., France M., Hosker J.P., Mawer E.B., France M., Hosker J.P., Davies M., Boulton A.J.: Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1994. 40. p. 47-53. DOI:10.1111/j.1365-2265.1994.tb02442.x
45. rocopio M., Magro G., Cesario F., Piovesan A., Pia A., Molineri N., Borretta G. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet. Med.* 2002. 19. p.958-961. DOI:10.1046/j.1464-5491.2002.00809.x
46. Ejlsmark-Svensson H., Rolighed L., Rejmark L. Effect of parathyroidectomy on cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2019. 104(8). DOI:10.1210/jc.2018-02456
47. Norenstedt S., Pernow Y., Brismar K., Sääf M., Ekip A., Granath F., et al. Primary hyperparathyroidism and metabolic risk factors, impact of parathyroidectomy and vitamin D supplementation, and results of a randomized double-blind study. *Eur. J. Endocrinol.* 2013. 169(6). DOI:10.1530/EJE-13-0547
48. Hagström E., Lundgren E., Lithell H., Berglund L., Ljunghall S., Hellman P., et al. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population based study over five years. *Clin. Endocrinol.* 2002. 56(2). DOI:10.1046/j.0300-0664.2001.01468.x
49. Tomaschitz A., Ritz E., Pieske B., Fahrleitner-Pammer A., Kienreich K., Horina J.H., Drechsler C., März W., Ofner M., Pieber T.R., Pilz S. Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2012. 94. p.10-19. DOI:10.1093/cvr/cvs092
50. Kalla A., Krishnamoorthy P., Gopalakrishnan A., Garg J., Patel N.C., Figueredo V.M. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: results from the National Inpatient Sample. *Int J. Cardiol.* 2017. 227. p.335-337. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.11.080
51. Heyliger A., Tangpricha V., Weber C., Sharma J. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2009. 146(6). DOI:10.1016/j.surg.2009.09.024
52. Broulik P.D., Brouliková A., Adámek S., Libanský P., Tvrdo N. J., Broulikova K., et al. Improvement of hypertension after parathyroidectomy of patients suffering from primary hyperparathyroidism. *Int. J. Endocrinol.* 2011. DOI:10.1155/2011/309068
53. Graff-Baker A.N., Bridges L.T., Chen Q., Faries M.B., Said M. Parathyroidectomy for patients with primary hyperparathyroidism and associations with hypertension. *JAMA Surgery* 2020. 155(1).32. DOI:10.1001/jamasurg.2019.3950
54. Parfrey P.S., Drüeke T.B., Block G.A., Correa-Rotter R., Floege J., Herzog C.A., et al. Evaluation Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators: The effects of Cinacalcet in older and younger patients on hemodialysis: the Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. 10. p.791-799. DOI:10.2215/CJN.07730814
55. Pereira-Santos M., Costa P., Assis A., Santos C., Santos D. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2015. 16. p.341-349. DOI:10.1111/obr.12239
56. McMullan C.J., Borgi L., Curhan G.C., Fisher N., Forman J.P. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. *J. Hypertens.* 2017. 35. p.822-829. DOI:10.1097/HJH.0000000000001220
57. I Hilali J., de Koning E.J., van Ballegooijen A.J., Lips P., Sohl E., van Marwijk H.W., Visser M., van Schoor N.M. Vitamin D, PTH and the risk of overall and disease specific mortality: results of the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2016. 164. p.386-394. DOI:10.1016/j.jsbmb.2015.12.001