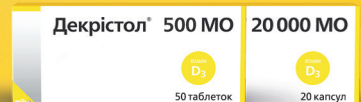


СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ



№1
У 2022 РОЦІ

**НАИБЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ**[illegible]

Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтесь з повним текстом інструкції.

**Tom 19,
Nº 1,
2023**



ZASLAVSKY
Publishing house

www.mif-ua.com



Виробник: **mibe** GmbH Arzneimittel, Німеччина
www.dekristol.com.ua
 Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

Форксіґа

(дапагліфлозин)

КОЛИ ЗАХИСТ ДАРУЄ ЖИТТЯ

Показання:

- ЛІКУВАННЯ ЦД 2 типу
- ЛІКУВАННЯ СН_{3нФВ}

NEW ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК



ФОРКСІґА – ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ІНЗКТГ-2,

що знижує прогресування ХХН, розвиток термінальної стадії ниркової недостатності та знижує загальну смертність у пацієнтів з ХХН*

ЦД – цукровий діабет, СН_{3нФВ} – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду, ХХН – хронічна хвороба нирок, ІНЗКТГ-2 – інгібітор натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2 типу.
 1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІґА, затверджена Наказом МОЗ України № 814 від 16.05.2022, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018.
 * Єдиний ІНЗКТГ-2, який рекомендований для лікування ХХН, за даними Державного реєстру лікарських засобів України, <http://www.drz.com.ua>, дані на 20.09.2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІґА (дапагліфлозин)*. Склад*: діюча речовина: дапагліфлозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пропандолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозин 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ A10BK01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксіґа показаний дорослим для лікування недостатньо контролюваного цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. **Серцева недостатність.** Лікарський засіб Форксіґа показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. **Хронічна хвороба нирок.** Лікарський засіб Форксіґа показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої її допоміжної речовини. **Спосіб застосування та дози*.** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як суфіфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. **Серцева недостатність.** Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної хвороби нирок. Лікарський засіб Форксіґа потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежить від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції*.** Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфлозину у пацієнтів із серцевою недостатністю та у пацієнтів із хронічною хворобою нирок відповідає відомому профілю безпеки дапагліфлозину. **Особливості застосування*.** Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфлозином пацієнтів з ЦШФ < 25 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрознижувальна ефективність дапагліфлозину знижується, коли швидкість клубочкової фільтрації (ЦШФ) < 45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Тому, якщо показник ЦШФ < 45 мл/хв, потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпоглікемічної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують додаткового гілікемічного контролю. Відсутній досвід застосування дапагліфлозину для лікування хронічної хвороби нирок у пацієнтів без цукрового діабету, які не мають альбумінурії. Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірного зниження артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфлозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть привести до розвитку зменшення об'єму міокардіальної ріднини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити мониторинг ступеня зменшення об'єму міокардіальної ріднини. За наявності підозри на діабетичний кетозидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування дапагліфлозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфлозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищенням ризику розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфлозину. При підозрі на гангрену Фульєре застосування препарату Форксіґа необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфлозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Дапагліфлозин не слід застосовувати під час годування груддю. Вплив дапагліфлозину на репродуктивну функцію у людини не вивчався. **Діти.** Безпека та ефективність дапагліфлозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлені. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Реєстраційні посвідчення МОЗ України** UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування препарату Форксіґа, затвердженою Наказом МОЗ України № 814 від 16.05.2022, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. Інформація подана у скороченому вигляді; для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіґа. Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних урядових та лікарів. **Якщо у вас, у вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії «АстраЗенека», будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contact2medical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «Повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою: <https://contact2medical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «Заявити медичну інформацію»). Також запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com. «ФОРКСІґА» – торговельна марка компанії «АстраЗенека»**

За повною інформацією звертатися до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел.: 391 52 82, факс: 391 52 81.

AstraZeneca

В Україні зареєстровано НОВЕ ПОКАЗАННЯ до препарату Форксіґа (дапагліфлозин 10 мг):

ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

РЕЄСТРАЦІЯ НОВОГО ПОКАЗАННЯ В УКРАЇНІ ДОЗВОЛИТЬ ЗМІНИТИ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

16.05.2022 року до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Форксіґа (дапагліфлозин 10 мг) виробництва компанії «АстраЗенека» були внесені зміни — зареєстровано нове показання: лікування хронічної хвороби нирок (ХХН) у дорослих [1]. Рішення про реєстрацію цього показання в Україні прийняте із врахуванням результатів дослідження III фази DAPA-CKD [2].

Дапагліфлозин (Форксіґа) — перший у світі інгібітор натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2), для якого було зареєстровано показання для лікування пацієнтів з ХХН [3, 4].

Хронічна хвороба нирок — це стан, за якого видільна система людини перестає виконувати фізіологічні функції: через загигель нефронів нирки втрачають здатність підтримувати гомеостаз — сталість внутрішнього середовища. При даному захворюванні у чоловіків і жінок продукти розпаду повністю не виводяться з організму, що тягне за собою тяжкі ускладнення [5].

У 2021 році Управління державного контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA; Food and Drug Administration) та Європейська медична агенція (EMA; European Medicines Agency) схвалили дапагліфлозин 10 мг для лікування ХХН з метою зниження ризику погіршення функції нирок, ниркової недостатності, серцево-судинної (СС) смерті і госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) у дорослих, які мають ризик прогресування ХХН та показник розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) > 25 мл/хв/1,73 м² [1, 3, 4].

У рамках знакового дослідження III фази DAPA-CKD оцінювали ефективність дапагліфлозину 10 мг щодо впливу на ризик розвитку ниркових та серцево-судинних подій у пацієнтів із ХХН з цукровим діабетом 2-го типу або без нього порівняно з плацебо.

У дослідження входили пацієнти з рШКФ > 25 до < 75 мл/хв/1,73 м² та співвідношенням альбумін/креатинін (САК) сечі > 200 до < 5000 мг/г.

За результатами дослідження DAPA-CKD було продемонстровано ефективність дапагліфлозину 10 мг на додаток до стандартної терапії ХХН. **Дапагліфлозин 10 мг знижує відносний ризик погіршення функції нирок**, розвиток термінальної стадії ниркової недостатності та смерті від серцевих та ниркових захворювань (комбінована первинна кінцева точка) на 39 % (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,51–0,72, P < 0,001) порівняно з плацебо у пацієнтів з ХХН 2–4-ї стадії та підвищеною екскрецією альбуміну з сечею. Ефективність дапагліфлозину не залежала від гілікемічного статусу пацієнта [2].**

Дапагліфлозин 10 мг у дослідженні DAPA-CKD продемонстрував зниження відносного ризику СС-смерті та госпіталізації з приводу СН на 29 % у порівнянні з контрольною групою (95% ДІ 0,55–0,92, P = 0,009).

У ході дослідження було досягнуто достовірне зниження відносного ризику загальної смерті на 31 % (95% ДІ 0,53–0,88, P = 0,004) у групі пацієнтів, які отримували дапагліфлозин 10 мг, у порівнянні з групою плацебо [2]**.

Значущість затвердження показання для лікування пацієнтів з ХХН в Україні важко переоцінити. Прогресування ХХН неминуче призводить до переходу пацієнтів на замісну ниркову терапію (гемодіаліз). Проте завдяки новій терапії препаратом Форксіґа (дапагліфлозин 10 мг) — високопотужним, селективним та зворотним інгібітором НЗКТГ-2 [1] — у значній частині дорослих пацієнтів з ХХН з'являється можливість зупинити прогресування ХХН та знизити ризик переходу на гемодіаліз.

Стосовно показника NNT (number needed to treat) дослідження показало, що аби запобігти розвитку однієї несприятливої події у пацієнта з ХХН в рамках первинної кінцевої точки, необхідно пролікувати дапагліфлозином 19 пацієнтів з ХХН (при медіані тривалості періоду подальшого спостереження 2,4 року) [2]. Профіль безпеки препарату Форксіґа в дослідженні DAPA-CKD відповідав вже встановленому профілю безпеки. Результати дослідження DAPA-CKD опубліковані в журналі «The New England Journal of Medicine» [2]. Сукупний потенціал лікарського засобу Форксіґа, доведений результатами досліджень і підтверджений схваленням низки показань для лікування дорослих пацієнтів, сприятиме у подальшому зниженню тягаря відповідних захворювань для сфери охорони здоров'я як у світі, так і в Україні.

ПРО КОМПАНІЮ «АСТРАЗЕНЕКА»

«АстраЗенека» — міжнародна науково-орієнтована біофармацевтична компанія, націлена на дослідження, розробку і виведення на ринок рецептурних препаратів переважно в таких терапевтичних галузях, як онкологія, кардіологія, нефрологія і метаболізм, респіраторні та автоімунні захворювання. Компанія «АстраЗенека», що базується у Кембриджі (Великобританія), представлена більше ніж у 100 країнах світу, а її інноваційні препарати застосовують мільйони пацієнтів в усьому світі [6].

Для отримання додаткової інформації, будь ласка, звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном +38 (044) 391-52-82 або за електронною поштою ukraina@astrazeneca.com.

Відвідайте веб-сторінку компанії, щоб більше дізнатися про її діяльність в Україні: www.astrazeneca.ua

ПРО ПРЕПАРАТ ФОРКСІґА

Препарат Форксіґа (дапагліфлозин 10 мг для перорального застосування 1 раз на добу) — селективний інгібітор НЗКТГ-2 за наступними показаннями [1]:

- 1 Лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2-го типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень:**
 - як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу;
 - у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування цукрового діабету 2-го типу.
- 2 Показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної СН зі зниженою фракцією викиду.**
- 3 Показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок.**

* Серцево-судинна смерть та госпіталізація з приводу серцевої недостатності і загальна смертність доведені за допомогою регресійної моделі Кокса: відносний ризик 0,71 (95% довірчий інтервал 0,55–0,92) та 0,69 (95% довірчий інтервал 0,53–0,88) відповідно. ** Погіршення функції нирок означає стійке зниження рШКФ > 50 %.

Список використаної літератури: 1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІґА, затверджена Наказом МОЗ України № 814 від 16.05.2022, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. 2. Hiddo J.L. Heerspink et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. October 8, 2020. N Engl J Med 2020; 383:1436–1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816. 3. FDA <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-chronic-kidney-disease>. Дата останнього перегляду 21.05.2022. 4. EMA 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/forxiga-epar-medicine-overview_en.pdf 5. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Vol. 98. Issue 45. October 2020. 6. <https://www.astrazeneca.com/our-therapy-areas/biopharmaceuticals.html>

Для поширення у спеціалізованих виданнях для медичних та фармацевтичних працівників

UA-3497 Approved June 2022



Tosoh-G8 – точне визначення глікованого гемоглобіну в лабораторії «Ескулаб»

- ✓ Високоякісне відділення стабільного A_{1c} з понад 1568 видів гемоглобінів.
- ✓ Високопродуктивна рідинна хроматографія з іонообмінною системою – не має аналогів у світі.

Чому Tosoh-G8?

Методика еталонної високопродуктивної рідинної хроматографії дозволяє диференціювати не лише фракцію A_{1c} , а й A_{1b} , F, I- A_{1c} , s- A_{1c} , A_0 , H-V0, H-V1, H-V2 та H-V3, чого не беруть до уваги інші тест-системи, які не зважають на присутність різного роду гемоглобінопатій.



Медична лабораторія «Ескулаб» – високоточна лабораторна діагностика. Відмінний сервіс, технічні інновації та світові лабораторні стандарти дозволили українській компанії досягнути рівня найкращих міжнародних лабораторій.

Допомога заради перемоги

У 2022 році кожен українець особливо відчув та зрозумів цінність здоров'я. Відтак лабораторія «Ескулаб» почала щомісяця проводити соціальні ініціативи у різних регіонах. **Кожен охочий може безкоштовно здати аналізи на найважливіші показники**, щоб піклуватись про своє здоров'я вчасно.

Лабораторія заснувала благодійний фонд «Ескулаб», який готує та передає супи швидкого приготування, енергетичні батончики, а також медикаменти українським захисникам. Кожного тижня фонд передає 3-4 тонни гуманітарної допомоги.

*Перелік актуальних пропозицій – в розділі «Акції» на сайті esculab.com



30090
DСТУ EN ISO 15189

RIQAS

PREVECAL



0 800 503 680

всі дзвінки безкоштовні

esculab.com



Ліцензія АЕ №571340 від 19.10.2014, видана Міністерством охорони здоров'я України

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**
**International journal
of endocrinology (Ukraine)**

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у вересні 2005 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 19, № 1, 2023

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global
Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog,
NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



mif-ua.com



Open Journal System



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 19, № 1, 2023

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:

v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Категорія Б. Наказ МОН України від 11.07.2019 р. № 975

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет
вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня
акредитації «Буковинський державний медичний університет»
МОЗ України від 23.02.2023 р., протокол № 7

Українською та англійською мовами

Свідчення про державну реєстрацію друкованого засобу масової
інформації КВ № 19313-9113ПР. Видано Державною реєстрацій-
ною службою України 06.09.2012 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 10,7
Тираж 3000 прим. Зам. 2023-іє-129.

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел.: +38 (067) 325-10-26
E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції «Міжнародного
ендокринологічного журналу»)
www.mif-ua.com, <https://iej.zaslavsky.com.ua>

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідчення суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.
Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ)

Науковий редактор

Бойчук Тарас Миколайович (Чернівці)

Заступник головного редактора

Андрієць Оксана Анатоліївна (Чернівці)

Мовний редактор

Зелінська Наталія Борисівна (Київ)

Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів)

Редактор з наукової етики

Пашковська Наталія Вікторівна (Чернівці)

Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

Большова О.В. (Київ)	Товкай О.А. (Київ)
Бондаренко В.О. (Харків)	Тронько М.Д. (Київ)
Вернигородський В.С. (Вінниця)	Урбанович А.М. (Львів)
Власенко М.В. (Вінниця)	Хижняк О.О. (Харків)
Генделека Г.Ф. (Одеса)	Юзвенко Т.Ю. (Київ)
Гончарова О.А. (Харків)	Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва)
Дідушко О.М. (Івано-Франківськ)	Dr. Atashi H. (Тегеран, Іран)
Караченцев Ю.І. (Харків)	Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща)
Кирилук М.І. (Київ)	Prof. Holick M. (Бостон, США)
Кобиляк Н.М. (Київ)	Prof. Mascarenhas R. (Лісабон, Португалія)
Козаков О.В. (Харків)	Prof. Mota M. (Крайова, Румунія)
Комісаренко Ю.І. (Київ)	Prof. Papanas N. (Александрополіс, Греція)
Кравченко В.І. (Київ)	As. Prof. Radzevičienė L. (Каунас, Литва)
Кравчун Н.О. (Харків)	Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Лучицький Є.В. (Київ)	Prof. Tkáč I. (Міннеаполіс, США)
Маньковський Б.М. (Київ)	Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія)
Мітченко О.І. (Київ)	Prof. P. Zimmet (Мельбурн, Австралія)
Пасечко Н.В. (Тернопіль)	
Перцева Н.О. (Дніпро)	
Резніков О.Г. (Київ)	
Сергієнко О.О. (Львів)	
Сіренко Ю.М. (Київ)	
Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ)	
Соколова Л.К. (Київ)	

Відповідальний секретар

Паньків Іван Володимирович (Чернівці)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Буковинський державний медичний університет, 2023
© Заславський О.Ю., 2023



International journal of endocrinology (Ukraine)

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 19, № 1, 2023

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

Bukovinian State Medical University,

Zaslavsky O. Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N. V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

info@mif-ua.com,

Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 11.07.2019 № 975

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (23.02.2023, Protocol № 7)

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 19313-9113ИП. Issued by State Registration Service of Ukraine 06/09/2012

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 10,7
Circulation 3000. Order 2023-iej-129.*

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107

Tel.: +38 (067) 325-10-26

E-mail: medredactor@i.ua

*(Subject: Editorial board
of the International Journal of Endocrinology)*
www.mif-ua.com, https://iej.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O. Yu.
zaslavsky@i.ua

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107

Publishing entity certificate
ДК № 2182 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Volodymyr Pankiv (Kyiv)

Science Editor

Taras Boychuk (Chernivtsi)

Deputy Editor-in-Chief

Oksana Andriiets (Chernivtsi)

Language Editor

Natalia Zelinska (Kyiv)

Statistical Editor

Victoria Serhiyenko (Lviv)

Research Integrity Officer

Natalia Pashkovska (Chernivtsi)

Managing Editor

Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

Bolshova O.V. (Kyiv)

Bondarenko V.O. (Kharkiv)

Vernyhorodskiy V.S. (Vinnytsia)

Vlasenko M.V. (Vinnytsia)

Gendeleka H.F. (Odesa)

Goncharova O.A. (Kharkiv)

Didushko O.M.

(Ivano-Frankivsk)

Karachentsev Yu.I. (Kharkiv)

Kyryliuk M.L. (Kyiv)

Kobyliak N.M. (Kyiv)

Kozakov O.V. (Kharkiv)

Komisarenko Yu.I. (Kyiv)

Kravchenko V.I. (Kyiv)

Kravchun N.O. (Kharkiv)

Luchytskyi Ye.V. (Kyiv)

Mankovsky B.M. (Kyiv)

Mitchenko O.I. (Kyiv)

Pasiechko N.V. (Ternopil)

Pertseva N.O. (Dnipro)

Reznikov O.H. (Kyiv)

Sergienko O.O. (Lviv)

Sirenko Yu.M. (Kyiv)

Skrypnyk N.V.

(Ivano-Frankivsk)

Sokolova L.K. (Kyiv)

Tovkai O.A. (Kyiv)

Tronko M.D. (Kyiv)

Urbanovych A.M. (Lviv)

Khyzhniak O.O. (Kharkiv)

Yuzvenko T.Yu. (Kyiv)

Prof. Alekna V.

(Vilnius, Lithuania)

Dr. Atashi H. (Tehran, Iran)

Prof. Czupryniak L.

(Warsaw, Poland)

Prof. Holick M. (Boston, USA)

Prof. Mascarenhas R.

(Lisbon, Portugal)

Prof. Mota M.

(Craiova, Romania)

Prof. Papanas N.

(Alexandroupolis, Greece)

As. Prof. Radzevičienė L.

(Kaunas, Lithuania)

Prof. Standl E.

(Munich, Germany)

Prof. Tkáč I.

(Minneapolis, USA)

Prof. Yki-Järvinen H.

(Helsinki, Finland)

Prof. P. Zimmet

(Melbourne, Australia)

Executive secretary

Ivan Pankiv (Chernivtsi)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Bukovinian State Medical University, 2023
© Zaslavsky O. Yu., 2023

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Караченцев Ю.І., Черняєва А.О., Микитюк М.Р., Сергієнко Л.Ю.</i> Зв'язок активності ксантиноксидази з параметрами гомеостазу глюкози у хворих на цукровий діабет 2-го типу 6	<i>Yu. Karachentsev, A. Cherniaieva, M. Mykytyuk, L. Sergienko</i> Association between xanthinoxidase activity and parameters of glucose homeostasis in patients with type 2 diabetes mellitus 6
<i>Камишна І.І., Павлович Л.Б., Паньків І.В., Паньків В.І., Маслянка В.А., Бицко Н.І., Камишний О.</i> Комбінований вплив поліморфізму генів BDNF (rs6265), VDR (rs2228570) та NMDA (rs4880213) на когнітивні порушення у хворих на аутоімунний тиреоїдит та гіпотиреоз 14	<i>I. Kamyshna, L. Pavlovych, I. Pankiv, V. Pankiv, V. Maslyanko, N. Bytsko, A. Kamyshnyi</i> The complex influence of the combination of the BDNF (rs6265), VDR (rs2228570), and NMDA (rs4880213) genotypes on the development of cognitive disorders in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism 14
<i>Большова О.В., Ризничук М.О., Кваченюк Д.А.</i> Участь гена рецептора вітаміну D у розвитку ідіопатичної низькорослості 21	<i>O.V. Bolshova, M.O. Ryznychuk, D.A. Kvachenyuk</i> Involvement of the vitamin D receptor gene in the development of idiopathic short stature 21
<i>Москва Х.А., Кіхтяк О.П.</i> Порівняльний аналіз рівнів тиреотропного гормону, глікованого гемоглобіну й показників ліпідного обміну в жінок Львівської і Київської областей 27	<i>Kh.A. Moskva, O.P. Kikhtyak</i> Comparative analysis of the levels of thyroid-stimulating hormone, glycated hemoglobin and indicators of lipid metabolism in women of Lviv and Kyiv regions 27
<i>Гончарова О.А., Дубовик В.М., Плехова О.І., Сазонов М.Є.</i> Зв'язок між гіперкальціємією та біохімічними показниками в пацієнтів з ендокринними захворюваннями 32	<i>O.A. Goncharova, V.M. Dubovik, E.I. Plekhova, M.E. Sazonov</i> Association of hypercalcemia with biochemical parameters in patients with endocrine disorders 32
<i>Сорокман Т.В., Сокольник С.В., Попелюк Н.О.</i> Сімейна поведінкова терапія в лікуванні ожиріння в дітей шкільного віку 37	<i>T.V. Sorokman, S.V. Sokolnyk, N.O. Popeluk</i> Family behavioral treatment for school-aged children obesity 37
<i>Буднік Т.О., Бойчук А.В.</i> Рівень вітаміну D у першому триместрі вагітності та його вплив на антропометричні показники новонародженого 42	<i>T.O. Budnik, A.V. Boychuk</i> The level of vitamin D in the first trimester of pregnancy and its effect on the anthropometric parameters of a newborn 42

Огляд літератури

<i>Лутай Я.М., Пархоменко О.М.</i>	
Механізми ренопротекторної дії інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (гліфлозинів): погляд клініциста	49
<i>Цирюк О.І., Цейслер Ю.В., Струбчевська К.Р., Козик М.О., Остапченко Д.І., Короткий О.Г., Тимошенко І.О.</i>	
Взаємозв'язок дефіциту вітаміну D з метаболічними порушеннями	55
<i>Сергієнко В.О., Сергієнко О.О.</i>	
Інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізін/кексин типу 9: перспективи холестеринзнижувальної терапії при цукровому діабеті 2-го типу	63
<i>Катеренчук І.П., Рустамян С.Т., Талаш В.В., Ярмола Т.І.</i>	
Гормональний дисбаланс у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю у додіалізний та діалізний періоди (частина 1)	75

Literature Review

<i>Ya.M. Lutai, A.M. Parkhomenko</i>	
Mechanisms of renoprotective action of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (gliflozins): a clinician's view	49
<i>O.I. Tsyryuk, Yu.V. Tseyslyer, K.R. Strubchevska, M.O. Kozyk, D.I. Ostapchenko, O.H. Korotkyi, I.O. Tymoshenko</i>	
Relationship between vitamin D deficiency and metabolic disorders	55
<i>V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko</i>	
Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: prospects for cholesterol-lowering therapy in type 2 diabetes	63
<i>I.P. Katerenchuk, S.T. Rustamyan, V.V. Talash, T.I. Yarmola</i>	
Hormonal imbalance in patients with chronic renal failure in the pre-dialysis and dialysis periods (part 1)	75

Точка зору

<i>Катеренчук В.І.</i>	
Алгоритми титрації базального інсуліну у пацієнтів з цукровим діабетом типу 2: чим простіше, тим краще (?)	82

Point of view

<i>V.I. Katerenchuk</i>	
Basal insulin titration algorithms in patients with type 2 diabetes: the simplest is the best (?)	82

Клінічний випадок

<i>Ляшук П.М., Ляшук Р.П., Марчук Ю.Ф., Станкова Н.І.</i>	
Некласична вроджена гіперплазія надниркових залоз. Клінічний випадок	89

Clinical Case

<i>P.M. Liashuk, R.P. Liashuk, Yu.F. Marchuk, N.I. Stankova</i>	
Non-classical congenital adrenal hyperplasia. Clinical case	89

UDC 616.379-008.64:577.124:577.15

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.1.2023.1234>

Yu. Karachentsev^{1,2}, A. Cherniaieva^{1,2}, M. Mykytyuk^{1,2}, L. Sergienko¹
¹ State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Association between xanthinoxidase activity and parameters of glucose homeostasis in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. The purpose of the study is to determine the associations between clinical and anthropometric parameters, glucose homeostasis and serum xanthinoxidase (XO) activity in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) taking into account gender, glycemic control and serum XO activity. **Materials and methods.** One hundred and twenty-five T2DM patients aged 34 to 81 years were examined, with an average age of 58.9 ± 9.4 years, disease duration from 1 month to 29 years (average of 8.9 ± 6.6 years). The age of patients at the time of the disease manifestation in the general sample was from 29 to 71 years, on average 50.6 ± 9.1 years. **Results.** The authors have found a nonlinear dependence of serum XO activity on fasting insulin concentration in patients with T2DM in the total sample, described by the multiplicative model ($r = 0.45$; $p = 0.001$). Serum XO activity in patients with T2DM in the general sample increases with adaptive increase in secretory activity of β -cells on an empty stomach according to the HOMA_β%. Serum XO activity was highest in T2DM patients with low fasting insulin sensitivity ($\text{HOMA}_S\% < 50\%$). In addition, it has been determined that the serum XO activity in the subjects is nonlinearly associated with the QUICKI ($r = -0.35$; $p = 0.016$) and Caro indices ($r = -0.40$; $p = 0.007$). We have found a nonlinear dependence of serum XO activity on fasting insulin ($r = 0.50$; $p = 0.08$), HOMA_β% ($r = -0.53$; $p = 0.06$), HOMA_S% ($r = -0.48$; $p = 0.09$), HOMA-IR ($r = -0.48$; $p = 0.09$) in men with optimal glycemic control ($\text{HbA1c} < 7.5\%$) at the trend level and Caro ($r = -0.64$; $p = 0.02$). In women of this group, there was a nonlinear dependence of serum XO activity on fasting insulin ($r = 0.56$; $p = 0.004$), HOMA_β% ($r = 0.56$; $p = 0.003$), HOMA_S% ($r = -0.54$; $p = 0.005$), HOMA-IR ($r = 0.54$; $p = 0.005$), QUICKI ($r = -0.50$; $p = 0.01$) and Caro ($r = -0.61$; $p = 0.003$). **Conclusions.** In patients with T2DM, the serum uric acid is linearly associated with the level of serum XO activity, which determines 34 % of its variability. In patients with T2DM, regardless of the state of glycemic control, serum XO activity is nonlinearly associated with parameters characterizing the state of glucose homeostasis (fasting insulin, HOMA_S%, HOMA_β%, QUICKI and Caro indices). Predictors of high serum XO activity in patients with T2DM are the level of postprandial blood glucose ($t = -3.53$; $p = 0.004$) and serum uric acid ($t = 4.73$; $p = 0.0005$). **Keywords:** xanthine oxidase; hyperuricemia; type 2 diabetes mellitus; metabolic syndrome

Introduction

Worldwide, type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a major public health challenge due to its high prevalence and increasing trend, associated morbidity and mortality, as well as huge economic burdens [1, 2]. Hyperuricemia (HU) is increasingly being considered a potential pathogenic factor for T2DM, metabolic syndrome, hypertension and chronic kidney disease, as well as atherosclerosis, and several adverse consequences of vascular disease (stroke, myocardial infarction, and cardiovascular death) [3, 4]. HU is the result of

increase in 16 % of all mortality causes and 39 % of total cardiovascular disease cases [5]. We define HU as $\geq 420 \mu\text{mol/l}$ for men and $\geq 360 \mu\text{mol/l}$ for women [6, 7]. Furthermore, many factors can influence the concentrations of serum uric acid (UA), e.g. diet, obesity, and metabolic syndrome [8, 9].

HU pathogenicity is associated with its low solubility in the extracellular environment leading to crystal formation, low affinity (and deposition) to certain tissues and antigenicity (after crystal phagocytosis). This mixture of quantitative and qualitative etiological HU factors is confounding because

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

For correspondence: Anna Cherniaieva, PhD, Associate Professor, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Alchevskyh st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: annakholodnaja2008@gmail.com; contact phone: +38 (095) 4511948

Full list of authors information is available at the end of the article.

normouricemic individuals may show symptoms while others with HU may not. In the clinical context, HU is seen as a prognostic indicator of renal disease, T2DM, cardiovascular disease and inflammation [7, 10], thus being a (modest) risk factor for mortality [11].

UA significantly affects all types of metabolism. HU promotes the development of insulin resistance (IR), accompanied by an increase in blood glucose levels, which stimulates mental activity, ensures the formation of glycogen and lipid reserves. It affects the metabolism of catecholamines, causing an increase in blood pressure, which in conditions of sodium deficiency is an important mechanism for maintaining vital processes. However, the factors leading to the development of hypertension, atherosclerosis and chronic kidney disease. Accordingly, HU has been added to the IR a cluster of metabolic abnormalities that are addressed clinically as metabolic syndrome.

UA metabolism is closely related to glucose and fructose metabolism and obesity [12]. However, not all studies support the association between UA and T2DM. In a large representative sample of the U.S. population, P. Bandaru and A. Shankar reported that higher serum UA levels were inversely associated with DM [13]. Such inconsistency raises doubts regarding the causal relationship between serum UA concentration and T2DM. Further, evidence from genetic studies does not support a causal relationship between serum UA levels and risk of T2DM [14, 15]. It has been suggested that xanthine oxidase (XO) may underlie the UA — T2DM association [13].

XO is a metalloflavoenzyme that catalyzes oxidation of hypoxanthine to xanthine and then to UA. Apart from its role in UA production, XO also generates oxidants, which are key players in the T2DM development process [16–18]. Although XO activity has been linked to cardiometabolic risk factors [19] and inhibition of XO activity leads to an improved cardiometabolic risk profile [20, 21], no studies have examined the associations between serum XO activity and the risk of developing T2DM.

However, we still do not know if serum UA is a protective factor for the moderate oxidative stress in these situations or if it is a risk factor. Increased serum UA levels may be an indicator of up-regulated activity of XO, a powerful oxygen radical — generating system in human physiology. Increased reactive oxygen species accumulation contributes to endothelium dysfunction, metabolic and functional impairment,

inflammatory activation, and other features of cardiovascular pathophysiology [22]. Hydrogen peroxide is one of the reactive oxygen species, the excess of which is toxic to individual cells. It also has links to aging and a multitude of conditions such as DM and neurodegenerative disorders such as Alzheimer disease [23, 24].

The purpose of the study is to determine the associations between clinical and anthropometric parameters and parameters of glucose homeostasis and serum XO activity in patients with T2DM taking into account gender, glycemic control and serum XO activity.

Materials and methods

The authors conducted the study by following the legislation of Ukraine and the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights. The Ethics Commission of the State Institution “V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” considered and approved the design of the study, information for the patient, and the form of the informed consent to participate in the study.

One hundred and twenty-five T2DM patients aged 34 to 81 years, average age 58.9 ± 9.4 years with disease duration from 1 month to 29 years, average 8.9 ± 6.6 years were examined. The age of patients at the time of the disease manifestation ($age_{manif.}$) in the general sample was from 29 to 71 years, on average 50.6 ± 9.1 years. According to gender, the subjects were distributed as follows: 55 men aged 34 to 77 years, average age 57.3 ± 9.2 years with disease duration from 1 month to 25 years, on average 8.49 ± 6.55 years, 70 women aged 43 to 81 years, average age 60.10 ± 9.49 years with disease duration from 2 months to 29 years, average 9.25 ± 6.59 years. Subjects received oral hypoglycemic therapy.

According to the state of glycemic control, the subjects were divided into two groups (Table 1).

Anthropometric data: height (m) was measured using a medical mechanical Harpenden stadiometer, weight (kg) — on electronic scales Beurer GS 20 Summer Sky with a measurement accuracy of up to 100 g (maximum weight 180 kg), waist circumference (WC, cm) was measured at the midpoint between the lower margin of the last palpable rib and the top of the iliac crest using a stretch-resistant tape, hip circumference (HC, cm) was measured with a centimeter tape at the level of a large spit. Calculation of anthropometric indices: determined the ratio of WC to HC (WC/HC); body mass

Table 1. Characteristics of patients in groups by glycemic control, years

Parameter	HbA1c < 7.5 %		HbA1c ≥ 7.5 %	
	Men (n = 31)	Women (n = 34)	Men (n = 31)	Women (n = 31)
Age	54.22 ± 13.43		56.50 ± 11.65	
	53.92 ± 13.54	54.43 ± 13.42	52.83 ± 10.79	59.10 ± 11.62 $p_1 = 0.03$
$Age_{manif.}$	40.74 ± 15.56		43.15 ± 13.63	
	41.73 ± 15.93	40.00 ± 15.34	39.65 ± 13.48	45.64 ± 13.30 $p_1 = 0.028$
Duration	13.04 ± 9.93		13.63 ± 9.43	
	12.64 ± 10.92	13.36 ± 9.14	12.93 ± 7.77	14.11 ± 10.49

Note: p_1 — the probability of differences between one group depending on the glycemic control.

index (BMI, kg/m²) was assessed by dividing the person’s weight by height squared. According to the World Health Organization, BMI of 18.5 to 24.9 kg/m² defines normal weight, 25 to 29.9 kg/m² defines overweight and greater than or equal to 30 — obesity [25].

We assessed glucose homeostasis according to the recommendations of the RSSDI-ESI Consensus group 2020 [26]. The level of fasting glucose (FBG) in capillary and venous blood and 2-h blood glucose (PBG) in capillary blood (mmol/L) were determined by glucose oxidase method on a Biosen C-line analyzer (EKF, Germany).

Venous blood samples were obtained from the cubital vein after 8 hours of fasting. We determined the level of fasting insulin (μmol/L) by immunochemiluminescence method, using the Insulin Elisa kit (ELISA DRG Diagnostics, USA). The degree of IR was assessed by the HOMA-IR index, the functional activity of β-cells on an empty stomach by the HOMA_β% index, faster oral insulin sensitivity — by HOMA_S%, calculated using HOMA Calculator v2.2 for free use. The Caro index was calculated as the ratio of FBG level (mmol/l) to fasting insulin concentration (μmol/L) (normal < 0.33). The QUICKI index (normal > 0.45) was calculated using an online calculator for free access.

The level of glycated hemoglobin (HbA1c, %) was determined by photocolometric method using a commercial set of reagents JSC Reagent on a photoelectric photometer KFK-3.

Serum UA (μmol/L) was determined by colorimetric method using a set of reagents Spine Lab, Uricase-POD (Ukraine). The concentration of SC in women ≤ 360 μmol/L, in men — ≤ 420 μmol/L was considered normal serum UA.

Serum XO activity (nmol/min/ml) was determined by peroxidase method according to the instructions of the Xanthine Oxidase Assay Kit (Sigma-Aldrich, USA). The control group consisted of 30 healthy individuals. There were no statistically significant differences between the main and control groups by sex (Table 2).

The results were statistically processed, using the software package Statistica (StatSoft, version 10.1, USA).

The normality of variables distribution was determined using the Shapiro-Wilk test. One-way analysis of variance was used for comparison. We used a regression analysis to determine the relationship between the studied indicators and the normal distribution of variables. Associations between dependent and independent variables were analyzed by multiple regression analysis. The results are presented in a tabular form and include such model characteristics as regression coefficient (B), standardized regression coefficient (β), and determination coefficient (R²). The null hypotheses were tested at the significance level P ≤ 0.05. The obtained results are presented in the tables in the form of $\bar{X} \pm s$, where $\bar{X}$ is an arithmetic mean, s — is a standard deviation.

Results

It has been found that in the total group of examined patients with T2DM serum UA depends on serum XO activity (r = 0.34; p = 0.007) (Fig. 1).

This dependence is described by a linear model:

$$\text{Serum UA } (\mu\text{mol/L}) = 324.3 + 22.7 \times \text{serum XO activity (nmol/min/ml)},$$

where serum XO activity determines 34% variability of serum UA.

The authors have established nonlinear dependence of serum XO activity on fasting insulin concentration in patients with T2DM in the total sample, described by the multiplicative model (r = 0.45; p = 0.001) (Fig. 2) and represented by the equation:

$$\text{Serum XO activity (nmol/min/ml)} = 1.5 \times \text{fasting insulin } 0.27 (\mu\text{mol/L}).$$

This model shows 20.7 % of the variability serum XO activity.

We have determined that serum XO activity in patients with T2DM in the general sample increases with adaptive increase in secretory activity of β-cells on an empty stomach according to the HOMA_β% index (Fig. 3).

Table 2. Index of serum XO activity in the control group, nmol/min/ml

Gender	Average value ($\bar{X} \pm s\bar{X}$)	Limits of the reference interval	P
Men	2.51 ± 0.29	1.79–3.40	< 0.001
Women	2.50 ± 0.19	1.69–3.31	< 0.001

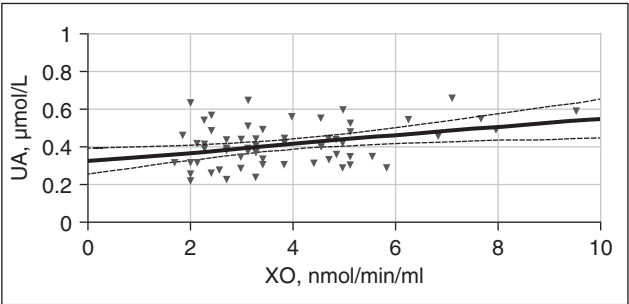


Figure 1. Linear dependence of serum UA on serum XO activity in patients with T2DM in the total sample

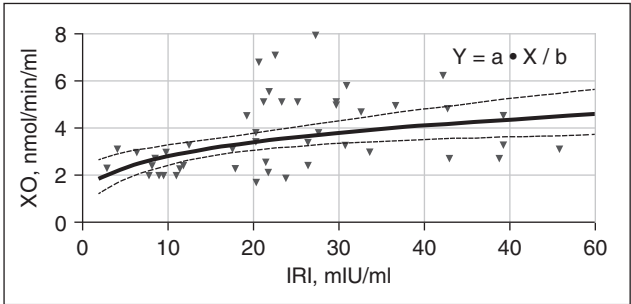


Figure 2. Non-linear dependence of serum XO activity on the concentration of fasting insulin in T2DM patients in the total sample

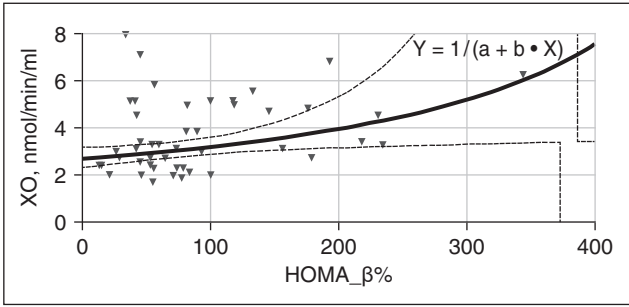


Figure 3. Non-linear dependence of serum XO activity on fasting secretory activity of β -cells by HOMA β % index in patients with T2DM in the total sample

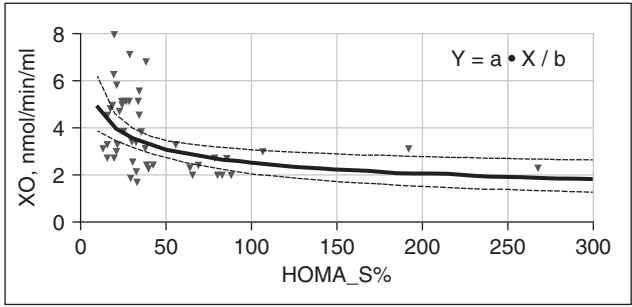


Figure 4. Non-linear dependence of serum XO activity on fasting insulin sensitivity according to the HOMA_S% index in T2DM patients in the total sample

Table 3. Anthropometric parameters and indicators of glucose homeostasis in patients with T2DM, taking into account gender and glycemic control

Parameters	HbA1c < 7.5 %		HbA1c $\geq$ 7.5 %	
	Men (n = 31)	Women (n = 34)	Men (n = 31)	Women (n = 31)
BMI, kg/m ²	30.79 $\pm$ 6.73		30.83 $\pm$ 5.78	
	32.34 $\pm$ 4.61	33.37 $\pm$ 5.92	30.49 $\pm$ 4.28	34.66 $\pm$ 6.09 $p_1 = 0.017$
WC, cm	100.50 $\pm$ 19.73		99.83 $\pm$ 18.92	
	108.11 $\pm$ 14.83	106.21 $\pm$ 14.77	104.00 $\pm$ 12.68	103.60 $\pm$ 18.25
WC/HC	0.97 $\pm$ 0.12		0.98 $\pm$ 0.10	
	1.05 $\pm$ 0.10	0.98 $\pm$ 0.09	1.03 $\pm$ 0.09	0.99 $\pm$ 0.08
FBG, mmol/L	7.98 $\pm$ 2.34		10.47 $\pm$ 3.12; $p_3 = 0.00001$	
	7.07 $\pm$ 1.68	7.54 $\pm$ 1.67	9.69 $\pm$ 2.88 $p_2 = 0.0002$	10.15 $\pm$ 2.95 $p_2 = 0.0001$
PBG, mmol/L	8.34 $\pm$ 2.48		10.71 $\pm$ 3.38; $p_3 = 0.00001$	
	8.22 $\pm$ 2.16	8.06 $\pm$ 2.13	10.27 $\pm$ 2.50 $p_2 = 0.005$	11.38 $\pm$ 3.04 $p_2 = 0.00001$
HbA1c, %	6.40 $\pm$ 0.66		9.18 $\pm$ 1.43; $p_3 = 0.00001$	
	6.19 $\pm$ 0.65	6.33 $\pm$ 0.88	9.57 $\pm$ 1.73 $p_2 = 0.00001$	9.09 $\pm$ 1.27 $p_2 = 0.00001$
Serum UA, μ mol/L	356.13 $\pm$ 120.09		350.05 $\pm$ 125.06	
	405.20 $\pm$ 98.25	394.04 $\pm$ 116.66	406.14 $\pm$ 127.07	361.77 $\pm$ 121.24
Fasting insulin, μ mol/L	25.79 $\pm$ 13.49		20.48 $\pm$ 10.92; $p_3 = 0.09$	
	24.28 $\pm$ 13.42	26.80 $\pm$ 13.69	17.37 $\pm$ 7.53	22.42 $\pm$ 12.42
HOMA β %	128.24 $\pm$ 67.01		46.34 $\pm$ 26.11; $p_3 = 0.00001$	
	123.98 $\pm$ 67.04	131.07 $\pm$ 68.12	46.03 $\pm$ 27.05 $p_2 = 0.007$	46.56 $\pm$ 26.27 $p_2 = 0.0001$
HOMA_S%	46.06 $\pm$ 46.55		50.29 $\pm$ 32.35	
	52.34 $\pm$ 57.96	52.35 $\pm$ 30.15	41.87 $\pm$ 37.75	48.84 $\pm$ 34.66
HOMA-IR	3.40 $\pm$ 1.75		2.74 $\pm$ 1.38; $p_3 = 0.09$	
	3.12 $\pm$ 1.74	3.58 $\pm$ 1.77	2.48 $\pm$ 1.23	2.92 $\pm$ 1.50
QUICKI	0.30 $\pm$ 0.03		0.28 $\pm$ 0.02	
	0.30 $\pm$ 0.04	0.29 $\pm$ 0.03	0.29 $\pm$ 0.02	0.28 $\pm$ 0.02
Caro	0.38 $\pm$ 0.30		0.71 $\pm$ 0.50; $p_3 = 0.009$	
	0.41 $\pm$ 0.37	0.36 $\pm$ 0.20	0.79 $\pm$ 0.51 $p_2 = 0.003$	0.66 $\pm$ 0.49 $p_2 = 0.05$
Serum XO, nmol/min/ml	4.00 $\pm$ 1.70		3.74 $\pm$ 1.65	
	3.66 $\pm$ 1.54	4.17 $\pm$ 1.79	3.99 $\pm$ 1.77	3.59 $\pm$ 1.63

Notes: p_1 — probability of differences between genders within one group; p_2 — the probability of differences between one sex group in terms of glycemic control; p_3 — the probability of differences between groups depending on glycemic control.

This dependence is nonlinear, described by a reciprocal Y model ($r = -0.34$; $p = 0.021$) and is represented by the equation:

$$\text{Serum XO activity (nmol/min/ml)} = 1 / (0.37 - 0.001 \times \text{HOMA}_{\beta}\%).$$

It has been found that the highest levels of serum XO activity are observed in patients with T2DM with low fasting insulin sensitivity ($\text{HOMA}_{\text{S}}\% < 50\%$) (Fig. 4). This dependence is nonlinear, described by a multiplicative model ($r = -0.52$; $p = 0.00001$) and is represented by the equation:

$$\text{Serum XO activity (nmol/min/ml)} = 9.7 \times \text{HOMA}_{\text{S}}\%^{-0.3}.$$

Fasting insulin sensitivity in this model determines 22.4% variability in serum XO activity in T2DM patients.

In addition, it has been determined that the serum XO activity in the subjects is nonlinearly associated with the indices QUICKI ($r = -0.35$; $p = 0.016$) and Caro ($r = -0.40$; $p = 0.007$).

There were no significant gender differences in serum UA and XO activity in groups of patients with glycemic control (Table 3). Indicators characterizing the state of glucose homeostasis differed significantly between the study groups and were characteristic of the state of glycemic control.

We have found a nonlinear dependence of serum XO activity on fasting insulin ($r = 0.50$; $p = 0.08$) and $\text{HOMA}_{\beta}\%$ ($r = -0.53$; $p = 0.06$), $\text{HOMA}_{\text{S}}\%$ ($r = -0.48$; $p = 0.09$), HOMA-IR ($r = -0.48$; $p = 0.09$) in men with optimal glycemic control ($\text{HbA1c} < 7.5\%$) at the trend level and Caro ($r = -0.64$; $p = 0.02$). In women of this group, there was a nonlinear dependence of serum XO activity on fasting insulin ($r = 0.56$; $p = 0.004$), values of $\text{HOMA}_{\beta}\%$ ($r = 0.56$; $p = 0.003$), $\text{HOMA}_{\text{S}}\%$ ($r = -0.54$; $p = 0.005$), HOMA-IR

($r = 0.54$; $p = 0.005$), QUICKI ($r = -0.50$; $p = 0.01$) and Caro ($r = -0.61$; $p = 0.003$).

The authors have found a nonlinear dependence of serum XO activity on fasting insulin ($r = -0.86$; $p = 0.007$), $\text{HOMA}_{\text{S}}\%$ ($r = 0.87$; $p = 0.005$), HOMA-IR ($r = 0.87$; $p = 0.005$), QUICKI ($r = 0.70$; $p < 0.05$) and Caro ($r = 0.76$; $p = 0.03$) in men with suboptimal glycemic control and high risk ($\text{HbA1c} \geq 7.5\%$). In women of this group, there was a nonlinear dependence of serum XO activity on fasting insulin ($r = -0.69$; $p = 0.004$), values of $\text{HOMA}_{\beta}\%$ ($r = -0.62$; $p = 0.039$), $\text{HOMA}_{\text{S}}\%$ ($r = 0.57$; $p = 0.005$), HOMA-IR ($r = -0.59$; $p = 0.005$), QUICKI ($r = 0.58$; $p = 0.02$) and Caro ($r = 0.54$; $p = 0.03$).

Analysis of the studied clinical, anthropometric parameters and indicators of glucose homeostasis in patients with T2DM in groups taking into account the level of serum XO activity showed that patients with high serum XO activity had significantly higher concentrations of fasting insulin, fasting β -cell secretory activity, low sensitivity fasting insulin and more pronounced manifestations of IR (HOMA-IR , Caro, QUICKI indices) (Table 4).

In order to assess the effect of the studied clinical, anthropometric and laboratory parameters on serum XO activity in patients with T2DM, we performed a step-by-step multifactor regression analysis, where the dependent variable was serum XO activity, and independent — age, BMI, WC/HC, FBG, PBG, HbA1c, serum UA, fasting insulin and HOMA-IR (model 1), age, duration, FBG, PBG, HbA1c, serum UA, fasting insulin and HOMA-IR (model 2, 3) and age, BMI, WC, FBG, PBG, HbA1c, serum UA, fasting insulin and HOMA-IR (model 4) (Table 5).

Thus, in the general sample of patients with T2DM serum XO activity is associated with serum UA and WC/HC ($p = 0.001$) (Table 5). In patients with T2DM with optimal

Table 4. Clinical, anthropometric parameters and indicators of glucose homeostasis in patients with T2DM, taking into account serum XO activity

Parameter	Normal level of XO (n = 30)	High level of XO (n = 31)	P
Age, years	55.96 ± 10.80	55.00 ± 9.49	0.64
Age _{manif.} , years	49.13 ± 8.93	48.63 ± 10.03	0.62
Duration, years	7.02 ± 7.18	7.01 ± 4.46	0.40
BMI, kg/m ²	32.73 ± 6.09	34.45 ± 4.98	0.27
WC, cm	104.44 ± 17.18	106.38 ± 14.35	0.79
WC/HC	1.02 ± 0.07	0.95 ± 0.05	0.002
FBG, mmol/L	8.76 ± 2.83	8.53 ± 3.03	0.56
PBG, mmol/L	10.15 ± 3.23	8.93 ± 3.23	0.16
HbA1c, %	8.07 ± 2.40	7.21 ± 1.95	0.21
Serum UA, μmol/L	392.42 ± 119.03	431.79 ± 109.06	0.15
Fasting insulin, μmol/L	19.66 ± 14.88	28.46 ± 8.50	0.022
$\text{HOMA}_{\beta}\%$	71.48 ± 50.42	116.62 ± 81.77	0.03
$\text{HOMA}_{\text{S}}\%$	62.75 ± 56.84	26.55 ± 6.67	0.0075
HOMA-IR	2.74 ± 1.92	3.96 ± 1.05	0.0137
QUICKI	0.30 ± 0.04	0.28 ± 0.02	0.033
Caro	0.71 ± 0.49	0.32 ± 0.15	0.0019
Serum XO, nmol/min/ml	2.59 ± 0.49	5.14 ± 1.41	0.00001

Table 5. Multiple regression analyses to study possible independent factors directly influencing the serum XO activity

Dependence		Statistical index				R ² , %	p	
Dependent	Independent	B	β	t	P			
Serum XO, nmol/min/ml	Model 1. Patients with T2DM						34.3	0.001
	Constant	9.8	3.06	3.21	0.003			
	Serum UA, μmol/L	0.005	0.002	2.52	0.02			
	WC/HC	−8.3	2.9	−2.87	0.007			
	Model 2. Patients with T2DM and HbA1c < 7.5 %						27.5	0.015
	Constant	2.20	0.60	3.67	0.0016			
	Fasting insulin, μmol/L	0.06	0.02	2.68	0.015			
	Model 3. Patients with T2DM and HbA1c ≥ 7.5 %						52.7	0.003
	Constant	7.24	2.20	3.29	0.005			
	Age, years	−0.09	0.03	−2.74	0.015			
	HOMA-IR	0.60	0.23	2.62	0.02			
	Model 4. Patients with T2DM and high XO activity						67.6	0.001
	Constant	2.30	1.16	1.97	0.07			
	PBG, mmol/L	−0.34	0.09	−3.53	0.004			
Serum UA, μmol/L	0.012	0.003	4.73	0.0005				

glycemic control, serum XO activity is determined by fasting insulin concentration ($p = 0.015$). We determine the patient’s age and HOMA-IR index ($p = 0.003$) in patients with suboptimal glycemic control and a high risk of 52.7 % variability in serum XO activity. The high serum XO activity in patients with T2DM determines the level of PBG in the blood and serum UA ($p = 0.001$). This model determines 67.6 % variability of serum XO activity.

Discussion

The main function of XO is the formation of the final product of purine catabolism UA, the level of which in the serum is determined by the activity of XO and xanthine dehydrogenase [27].

The authors have established nonlinear dependence of serum XO activity on fasting insulin concentration in patients with T2DM in the total sample, described by the multiplicative model which corresponds to the data [28]. This model shows 20.7 % of the variability serum XO activity.

Serum XO activity in patients with T2DM in the general sample increases with adaptive increase in secretory activity of β -cells on an empty stomach according to the HOMA_β% [30]. This dependence is nonlinear, described by a reciprocal Y model.

The obtained data on the increase of serum XO activity in patients with T2DM correspond to the data presented by D.J. Miric et al. [31]. In patients with T2DM, serum XO activity was directly correlated to BMI, levels of HbA1c, advanced glycation end products, ischemia-modified albumin, serum UA, and inversely correlated to serum albumin and total thiol groups concentrations [31]. Correlations between serum XO activity and age, duration of T2DM, atherogenic index of plasma, advanced oxidation protein products, and microalbuminuria were not significant.

Analysis of the studied clinical, anthropometric parameters and indicators of glucose homeostasis in patients with

T2DM in groups taking into account the level of serum XO activity showed that patients with high serum XO activity had significantly higher concentrations of fasting insulin, fasting β -cell secretory activity, low sensitivity fasting insulin and more pronounced manifestations of IR (HOMA-IR, Caro, QUICKI indices) [32].

XO activity also drove the association between serum UA concentration and T2DM, given that serum UA concentration was no longer significantly associated with T2DM after adjustment for XO activity [33, 34]. Further, the association of T2DM with serum XO activity was independent of other risk factors, particularly insulin [35]. These novel findings suggest that the previously observed association between serum UA concentration and T2DM may not be causal or at least not directly causal.

Conclusions

In patients with T2DM, the serum UA is linearly associated with the level of serum XO activity, which determines 34 % of its variability. In patients with T2DM, regardless of the state of glycemic control, serum XO activity is nonlinearly associated with parameters characterizing the state of glucose homeostasis (fasting insulin, HOMA_S%, HOMA_β%, QUICKI and Caro indices).

Patients with T2DM with high serum XO activity have significantly higher fasting insulin, fasting β -cell secretory activity, low fasting insulin sensitivity, and more pronounced manifestations of IR compared with patients with normal serum XO activity.

The level of serum XO activity in patients with T2DM, regardless of the state of glycemic control is determined by serum UA ($t = 2.52$; $p = 0.02$) and WC/HC ($t = -2.87$; $p = 0.007$). In patients with T2DM with optimal glycemic control serum XO activity determines the fasting insulin ($t = 2.68$; $p = 0.015$), with suboptimal glycemic control and high risk — the patient’s age ($t = -2.74$; $p = 0.015$)

and the HOMA-IR ($t = 2.62$; $p = 0.02$). Predictors of high serum XO activity in patients with T2DM are the level of PBG ($t = -3.53$; $p = 0.004$) and serum UA ($t = 4.73$; $p = 0.0005$).

References

1. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B., Stein C. et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022 Jan. 183. 109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
2. Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes — Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2020 Mar. 10(1). 107-111. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001.
3. Jauffret C., Ottaviani S., Latourte A., Ea H.K., Graf S., Lioté F., Bardin T. et al. Simple Application and Adherence to Gout Guidelines Enables Disease Control: An Observational Study in French Referral Centres. *J. Clin. Med.* 2022 Sep 28. 11(19). 5742. doi: 10.3390/jcm11195742.
4. Maloberti A., Giannattasio C., Bombelli M., Desideri G., Cicero A.F.G., Muiesan M.L., Rosei E.A. et al.; Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension (SIIA). Hyperuricemia and Risk of Cardiovascular Outcomes: The Experience of the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) Project. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2020 Apr. 27(2). 121-128. doi: 10.1007/s40292-020-00368-z.
5. Wang H., Liu J., Xie D., Liu H., Zhen L., Guo D., Liu X. Elevated serum uric acid and risk of cardiovascular or all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients: a meta-analysis. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021 Feb 8. 31(2). 372-381. doi: 10.1016/j.numecd.2020.11.017.
6. Țăpoi L., Șalaru D.L., Sascău R., Stătescu C. Uric Acid — An Emergent Risk Marker for Thrombosis? *J. Clin. Med.* 2021 May 12. 10(10). 2062. doi: 10.3390/jcm10102062.
7. Borghi C., Agnoletti D., Cicero A.F.G., Lurbe E., Virdis A. Uric Acid and Hypertension: a Review of Evidence and Future Perspectives for the Management of Cardiovascular Risk. *Hypertension.* 2022 Sep. 79(9). 1927-1936. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17956.
8. Liu F., Chen S., Zhao W., Chen M., Ke J., Zhang Z., Lu J., Li L. Urine Uric Acid Excretion Levels are Positively Associated with Obesity and Abdominal Obesity in Type 2 Diabetes Patients without Chronic Kidney Disease. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2021 Dec 1. 14. 4691-4703. doi: 10.2147/DMSO.S335558.
9. Chen M.Y., Zhao C.C., Li T.T., Zhu Y., Yu T.P., Bao Y.Q., Li L.X., Jia W.P. Serum uric acid levels are associated with obesity but not cardio-cerebrovascular events in Chinese inpatients with type 2 diabetes. *Sci. Rep.* 2017 Jan 4. 7. 40009. doi: 10.1038/srep40009.
10. King C., Lanaspas M.A., Jensen T., Tolan D.R., Sánchez-Lozada L.G., Johnson R.J. Uric Acid as a Cause of the Metabolic Syndrome. *Contrib. Nephrol.* 2018. 192. 88-102. doi: 10.1159/000484283.
11. Zalawadiya S.K., Veeranna V., Mallikethi-Reddy S., Bavi-shi C., Lunagaría A., Kottam A., Afonso L. Uric acid and cardiovascular disease risk reclassification: findings from NHANES III. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2015 Apr. 22(4). 513-8. doi: 10.1177/2047487313519346.
12. Falalyeyeva T., Mamula Y., Scarpellini E., Leshchenko I., Humeniuk A., Pankiv I., Kobyliak N. Probiotics and obesity associated disease: an extended view beyond traditional strains. *Minerva Gastroenterol. (Torino).* 2021 Dec. 67(4). 348-356. doi: 10.23736/S2724-5985.21.02909-0.
13. Bandaru P., Shankar A. Association between Serum Uric Acid Levels and Diabetes Mellitus. *Int. J. Endocrinol.* 2011. 2011. 604715. doi: 10.1155/2011/604715.
14. Katsiki N., Dimitriadis G.D., Mikhailidis D.P. Serum Uric Acid and Diabetes: From Pathophysiology to Cardiovascular Disease. *Curr. Pharm. Des.* 2021. 27(16). 1941-1951. doi: 10.2174/1381612827666210104124320.
15. Sluijs I., Holmes M.V., van der Schouw Y.T., Beulens J.W., Asselbergs F.W., Huerta J.M., Palmer T.M. et al.; InterAct Consortium. A Mendelian Randomization Study of Circulating Uric Acid and Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2015 Aug. 64(8). 3028-36. doi: 10.2337/db14-0742.
16. Wu W.C., Lai Y.W., Chou Y.C., Liao Y.C., You S.L., Bai C.H., Sun C.A. Serum Uric Acid Level as a Harbinger of Type 2 Diabetes: A Prospective Observation in Taiwan. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020 Mar 28. 17(7). 2277. doi: 10.3390/ijerph17072277.
17. Yarbeygi H., Farrokhi F.R., Butler A.E., Sahebkar A. Insulin resistance: review of the underlying molecular mechanisms. *J. Cell. Physiol.* 2019 Jun. 234(6). 8152-8161. doi: 10.1002/jcp.27603.
18. Pankiv I. Insulin resistance in patients with psoriasis. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2021. 17(7). 570-574. doi: 10.22141/2224-0721.17.7.2021.244973.
19. Zamora M., Villena J.A. Contribution of Impaired Insulin Signaling to the Pathogenesis of Diabetic Cardiomyopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019 Jun 11. 20(11). 2833. doi: 10.3390/ijms20112833.
20. Feoli A.M., Macagnan F.E., Piovesan C.H. et al. Xanthine oxidase activity is associated with risk factors for cardiovascular disease and inflammatory and oxidative status markers in metabolic syndrome: effects of a single exercise session. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014. 2014. 587083. doi: 10.1155/2014/587083.
21. Zhang J., Dierckx R., Cleland J.G. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Ther.* 2014 Apr. 32(2). 57-8. doi: 10.1111/1755-5922.12059.
22. Alem M.M., Alshehri A.M., Cahusac P.M. et al. Effect of Xanthine Oxidase Inhibition on Arterial Stiffness in Patients With Chronic Heart Failure. *Clin. Med. Insights Cardiol.* 2018 Jun 5. 12. 1179546818779584. doi: 10.1177/1179546818779584.
23. Doehner W., Jankowska E.A., Springer J., Lainscak M., Anker S.D. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure — emerging data and therapeutic implications. *Int. J. Cardiol.* 2016 Jun 15. 213. 15-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.089.
24. Battelli M.G., Polito L., Bortolotti M., Bolognesi A. Xanthine Oxidoreductase-Derived Reactive Species: Physiological and Pathological Effects. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016. 2016. 3527579. doi: 10.1155/2016/3527579.
25. Nuttall F.Q. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr. Today.* 2015 May. 50(3). 117-128. doi: 10.1097/NT.0000000000000092.
26. Chawla R., Madhu S.V., Makkar B.M., Ghosh S., Saboo B., Kalra S.; RSSDI-ESI Consensus Group. RSSDI-ESI Clinical Practice Recommendations for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus 2020. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2020 Jan-Feb. 24(1). 1-122. doi: 10.4103/ijem.IJEM_225_20.
27. Martorell M., Lucas X., Alarcón-Zapata P., Capó X., Quetglas-Llabrés M.M., Tejada S., Sureda A. Targeting Xanthine Oxidase by Natural Products as a Therapeutic Approach for Mental Disorders.

Curr. Pharm. Des. 2021. 27(3). 367-382. doi: 10.2174/1381612826666200621165839.

28. Ebbert J.O., Elrashidi M.Y., Jensen M.D. Managing overweight and obesity in adults to reduce cardiovascular disease risk. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2014 Oct. 16(10). 445. doi: 10.1007/s11883-014-0445-x.

29. Kusic B., Miric D., Zoric L. et al. Xanthine oxidase activity in patients with age-related cataract associated with hypertension. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2018 Mar 26. 51(5). e6129. doi: 10.1590/1414-431X20176129.

30. Li X., Meng X., Gao X., Pang X., Wang Y., Wu X., Deng X. et al. Elevated Serum Xanthine Oxidase Activity Is Associated With the Development of Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care.* 2018 Apr. 41(4). 884-890. doi: 10.2337/dc17-1434.

31. Miric D.J., Kusic B.M., Filipovic-Danic S., Grbic R., Dragojevic I., Miric M.B., Puhalo-Sladoje D. Xanthine Oxidase Activity in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with and without Diabetic Peripheral Neuropathy. *J. Diabetes Res.* 2016. 2016. 4370490. doi: 10.1155/2016/4370490.

32. Sunagawa S., Shirakura T., Hokama N., Kozuka C., Yonamine M., Namba T., Morishima S. et al. Activity of xanthine oxidase in plasma correlates with indices of insulin resistance and liver dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: a pilot exploratory study. *J. Diabetes Investig.* 2019 Jan. 10(1). 94-103. doi: 10.1111/jdi.12870.

33. Hernandez-Hernandez M.E., Torres-Rasgado E., Pulido-Perez P., Nicolás-Toledo L., Martínez-Gómez M., Rodríguez-Antolín J., Pérez-Fuentes R., Romero J.R. Disordered Glucose Levels Are Associated with Xanthine Oxidase Activity in Overweight Type 2 Diabetic Women. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Sep 23. 23(19). 11177. doi: 10.3390/ijms231911177.

34. Azenabor A., Erivona R., Adejumo E., Ozuruoke D., Azenabor R. Xanthine oxidase activity in type 2 diabetic Nigerians. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019 May-Jun. 13(3). 2021-2024. doi: 10.1016/j.dsx.2019.04.022.

35. Klisic A., Kocic G., Kavacic N., Jovanovic M., Stanisic V., Ninic A. Xanthine oxidase and uric acid as independent predictors of albuminuria in patients with diabetes mellitus type 2. *Clin. Exp. Med.* 2018 May. 18(2). 283-290. doi: 10.1007/s10238-017-0483-0.

Received 27.12.2022

Revised 26.01.2023

Accepted 01.02.2023 ■

Information about authors

Yuri Karachentsev, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, DSc, Professor, Director, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1317-6999>

Anna Cherniaieva, PhD, Associate Professor, Kharkiv National Medical University, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2812-3323>

Myroslava Mykytyuk, DSc, Professor, Deputy Director for Scientific Work, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6169-7628>

Loriana Sergienko, DSc, Professor, Department of Pathomorphology, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1474-222X>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. Yu. Karachentsev, M. Mykytyuk — research concept and design; A. Cherniaieva, L. Sergienko — collection and processing of material, writing and editing the text.

Караченцев Ю.И.^{1,2}, Черняева А.О.^{1,2}, Микитюк М.Р.^{1,2}, Сергієнко Л.Ю.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Зв'язок активності ксантиноксидази з параметрами гомеостазу глюкози у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Мета дослідження — визначити зв'язок між клініко-антропометричними показниками, параметрами гомеостазу глюкози й активністю ксантиноксидази (КО) у сироватці крові хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) з урахуванням статі, контролю глікемії та активності КО в сироватці крові. **Матеріали та методи.** Обстежено 125 хворих на ЦД2 віком від 34 до 81 року, їх середній вік становив $58,9 \pm 9,4$ року, тривалість захворювання — від одного місяця до 29 років (у середньому $8,9 \pm 6,6$ року). Вік пацієнтів на момент дебюту захворювання у загальній вибірці дорівнював 29–71 року, у середньому $50,6 \pm 9,1$ року. **Результати.** Автори встановили нелінійну залежність активності КО в сироватці крові від концентрації інсуліну натще у хворих на ЦД2 у загальній вибірці, що описується мультиплікативною моделлю ($r = 0,45$; $p = 0,001$). Активність КО в сироватці крові хворих на ЦД2 зростає з адаптивним підвищенням секреторної активності β -клітин натще, визначеної за індексом НОМА $\beta\%$. Найвищі рівні сироваткової активності КО спостерігаються у хворих на ЦД2 з низькою чутливістю до інсуліну натще (НОМА $S\% < 50\%$). Крім того, виявлено, що активність КО в сироватці крові обстежених нелінійно пов'язана з показниками QUICKI ($r = -0,35$; $p = 0,016$) та Caro ($r = -0,40$; $p = 0,007$). Установлено неліній-

ну залежність активності КО сироватки від інсуліну натще ($r = 0,50$; $p = 0,08$) та індексів НОМА $\beta\%$ ($r = -0,53$; $p = 0,06$), НОМА $S\%$ ($r = -0,48$; $p = 0,09$), НОМА-IR ($r = -0,48$; $p = 0,09$) у чоловіків з оптимальним контролем глікемії ($HbA1c < 7,5\%$) на рівні тенденції та індексом Caro ($r = -0,64$; $p = 0,02$). У жінок цієї групи спостерігалася нелінійна залежність активності КО сироватки крові від інсуліну натще ($r = 0,56$; $p = 0,004$), індексів НОМА $\beta\%$ ($r = 0,56$; $p = 0,003$), НОМА $S\%$ ($r = -0,54$; $p = 0,005$), НОМА-IR ($r = 0,54$; $p = 0,005$), QUICKI ($r = -0,50$; $p = 0,01$) і Caro ($r = -0,61$; $p = 0,003$). **Висновки.** У пацієнтів із ЦД2 сироватковий рівень сечової кислоти лінійно пов'язаний з рівнем сироваткової активності КО, що визначає 34 % його варіабельності. Незалежно від стану глікемічного контролю активність КО в сироватці крові хворих на ЦД2 нелінійно пов'язана з параметрами, що характеризують стан гомеостазу глюкози (інсулін натще, індекси НОМА $S\%$, НОМА $\beta\%$, QUICKI і Caro). Предикторами високої активності КО в сироватці крові пацієнтів із ЦД2 є рівень постпрандіальної глікемії ($t = -3,53$; $p = 0,004$) і сироватковий вміст сечової кислоти ($t = 4,73$; $p = 0,0005$).

Ключові слова: ксантиноксидаза; гіперурикемія; цукровий діабет 2-го типу; метаболічний синдром

I. Kamyshna¹, L. Pavlovych², I. Pankiv², V. Pankiv³, V. Maslyanko², N. Bytsko², A. Kamyshnyi¹

¹ I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

³ Ukrainian Research and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The complex influence of the combination of the BDNF (rs6265), VDR (rs2228570), and NMDA (rs4880213) genotypes on the development of cognitive disorders in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism

Abstract. Background. Numerous studies have demonstrated that thyroid conditions can affect cognitive function. Gene polymorphisms associated with pathology of the endocrine and nervous system have ethnic and population specificity, which determines the need to study them in a certain region. The purpose of the study was to investigate the combined impact of the BDNF (rs6265), VDR (rs2228570), and NMDA (rs4880213) gene polymorphisms on cognitive impairment in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism among the population of Western regions of Ukraine, and to predict the onset of cognitive disorders. **Materials and methods.** The study involved a total of 153 patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. Genotyping of the VDR (rs2228570), BDNF (rs6265), and NMDA (rs4880213) gene polymorphism using TaqMan probes and TaqMan Genotyping Master Mix (4371355) was performed on CFX96™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA). Polymerase chain reaction for TaqMan genotyping was carried out according to the kit instructions (Applied Biosystems, USA). We detect a decline in cognitive function using the Mini-Mental State Examination. **Results.** Carrying a combination of CC/AG/CC genotypes significantly reduces the risk of developing cognitive impairment (odds ratio (OR) = 0.1410; 95% confidence interval (CI) 0.0181–1.0965; $p = 0.0416$). At the same time, carrying a combination of CT/AG/CT genotypes increases the risk of cognitive impairment by more than 5 times (OR = 5.1915; 95% CI 1.2471–21.6107; $p = 0.0214$) and a combination of CT/AG/TT genotypes — by 10 times (OR = 10.1224; 95% CI 1.1037–92.8401; $p = 0.0281$). Carriers of the CT/AA/CT genotype combination have a 6.4-fold increased risk of cognitive impairment (OR = 6.4062; 95% CI 1.2019–34.1471; $p = 0.0253$). **Conclusions.** Among patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism, carriers of the CC/AG/CC genotype combination of the BDNF (rs6265), VDR (rs2228570) and NMDA (rs4880213) genes have a reduced risk of developing cognitive disorders, while carriers of the CT/AG/CT, CT/AG/TT and CT/AA/CT have an increased risk of cognitive impairment.

Keywords: genotype; autoimmune thyroiditis; hypothyroidism; cognitive disorders

Introduction

The influence of thyroid hormone (TH) on neurogenesis, neuronal migration, neuronal and glial differentiation, myelination, and synaptogenesis has been found to regulate the differentiation of the nervous system [1]. Problems with cognition, visual attention, visual processing, motor abilities, language and memory might result from TH deficiency [2].

However, little is known about the molecular processes that underlie TH-mediated control of neuronal cells of these disorders. Additionally, a higher level of thyroid-stimulating hormone (TSH) has been linked to an increased risk of dementia [3].

The investigation of the role of genetic variables in the emergence of prevalent multifactorial diseases and the discovery of novel therapeutic targets were two topical directions

of biomedical research. In this instance, single nucleotide polymorphism analysis [4, 5] is thought to be a helpful technique for determining a condition hereditary susceptibility.

Neurological problems may result from autoimmune thyroid disorders that affect the transcriptional activity of the genes that control neurogenesis and neurotrophins. Understanding how genetic variables contribute to the emergence of common multifactorial diseases is crucial, and this problem continues to dominate in biomedical research today.

The aim of the study was to investigate the combined impact of the BDNF (rs6265), VDR (rs2228570), and NMDA (rs4880213) gene polymorphisms on cognitive impairment in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism in the population of Western regions of Ukraine, and to predict the onset of cognitive disorders in these patients.

Materials and methods

Our study included 153 patients with different types of autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. Patients were distributed into three groups. Group 1 (n = 16) included patients experiencing postoperative hypothyroidism; group 2 (n = 65) included patients with hypothyroidism resulting from autoimmune thyroiditis (AIT), and group 3 (n = 72) included patients with both AIT and increased serum antibodies (Ab) anti-thyroglobulin (anti-Tg) and anti-thyroid peroxidase (anti-TPO). Twenty-five healthy subjects were recruited as a control group, randomly and without age and gender matching. The clinical and biochemical features of the subjects are displayed in Table 1.

Ethical approval. The study fully ensured standards described in the 1975 Helsinki Declaration of Human Rights (amended in 2008). The participants completed and signed a written informed consent before enrolling voluntarily in the research.

To diagnose hypothyroidism, we were guided by recommendations required by the American Association of Clinical Endocrinologists [6]. The corresponding clinical features were considered when verifying AIT, namely the results of a sonogram of the thyroid gland (reduced echogenicity) and circulating antibodies to thyroid antigens, anti-TPO, and anti-Tg were detected.

Blood samples from patients and controls were taken in the morning after a night fast. Using Stat Fax 303/Plus analyzer (Awareness Technology Inc., USA), we determined levels of free thyroxine (normal range 6.0–13.0 pmol/L for males and 7.0–13.5 pmol/L for females), TSH (nor-

mal range 0.3–4.0 mIU/mL), anti-TPO Ab (normal range 0–30 IU/mL) and anti-Tg Ab (normal range 0–65 IU/mL) in each individual who participated in the study.

Exclusion criteria were the following: less than 18 years of age, malignancy, inflammation resulting from rheumatic diseases or acute/chronic infection, diabetes mellitus, vascular, chronic diseases of liver and kidneys, and pregnancy. Individuals administering drugs that could influence thyroid function were also ruled out from the study.

We detect a decline in cognitive function using the Mini-Mental State Examination, which has been the most used screening instrument throughout decades [7].

Genotyping of the VDR (rs2228570), BDNF (rs6265), and NMDA (rs4880213) gene polymorphism

When collecting venous blood, we used a sterile vacutainer and stabilized it with K2EDTA. To isolate total DNA from peripheral blood, we applied PREP-RAPID-GENE-TICS DNA Extraction Kit (DNA-TECHNOLOGY, Catalog No P-021/4), adhering to the manufacturer’s instructions.

DNA amplification and genotyping

The samples were genotyped by TaqMan probes and TaqMan Genotyping Master Mix (4371355) on CFX96™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories Inc., USA). Polymerase chain reaction (PCR) for TaqMan genotyping was conducted due to the kit instructions (Applied Biosystems, USA). TaqMan Genotyping Master Mix contains DNA polymerase AmpliTaq Gold®, dNTPs, reference dye ROX™, and buffer ingredients. TaqMan probes are target-specific oligonucleotides with reporter dyes attached to the 5’ end of each probe: (VIC® dye on the 5’ end of the Allele 1 probe and 6FAM™ dye on the 5’ end of the Allele 2 probe), and a non-fluorescent quencher the 3’ end of the probe. Genomic DNA was intensified in a 10 µL reaction mix comprising genomic DNA, forward and reverse primers, fluorescent probes, and TaqMan Genotyping Master Mix. Genotyping of the samples conducted on the CFX-Manager™ software using allelic discrimination assays based on the magnitude of relative fluorescence units.

Statistical analysis

We used the Student’s t-test, Pearson’s χ² test, odds ratio (OR), relative risk (RR), and equality 0 correlation test to

Table 1. Clinical and biochemical characteristics of the subjects

Characteristics	Control group (n = 25)	Group 1 (n = 16)	Group 2 (n = 65)	Group 3 (n = 72)
Age, years	46.08 ± 14.58	47.30 ± 12.27	46.72 ± 15.49	45.02 ± 13.65
FT ₄ , pmol/L	8.91 ± 0.97	3.44 ± 0.31	4.13 ± 0.52	8.51 ± 0.82
TSH, mIU/mL	2.67 ± 0.52	8.61 ± 0.84	7.09 ± 0.50	2.38 ± 0.62
TPO-Ab, IU/mL	34.04 ± 3.70	36.13 ± 2.78	380.62 ± 73.42	330.36 ± 50.23
Tg-Ab, IU/mL	15.32 ± 1.97	15.50 ± 1.90	32.97 ± 4.27	36.38 ± 7.70
Current dose of L-thyroxine, µg/day	None	110.95 ± 5.25	88.46 ± 1.55	None
GRIN2B, ng/ml	6.234 ± 0.729	1.7915 ± 0.3600 (p < 0.001)	9.866 ± 0.943 (p < 0.001)	6.062 ± 0.600 (0.4487)

Notes: findings are exhibited as a mean ± standard deviation; FT₄ — free thyroxine; GRIN2B — glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B.

determine the difference between groups. The odds ratio and 95% confidence interval (CI) were computed by binary logistic regression where $P < 0.05$ were regarded as a statistically significant difference between the two groups (StatSoft, Statistica v.12.0).

Results

Our paper studied the combined effect of gene polymorphisms in the studied population. The distribution of the combination of genotypes of polymorphic variants of the BDNF (rs6265), VDR (rs2228570), and NMDA (rs4880213) genes showed no statistically disparities between the patient group and the control group that are significant (Table 2).

Most of the examined patients were owners of CC/AG/CT combinations of genotypes (16.99 %). CC/AA/CC (10.46 %) and CC/AA/CT combinations of genotypes (10.46 %) also prevailed among patients. The remaining genotype combinations of the three BDNF (rs6265), VDR (rs2228570), and NMDA (rs4880213) genes were found in individual cases (Table 2). The studied population did not detect carriers of TT/AA/TT, TT/AG/TT, and TT/GG/TT combinations of genotypes.

Analysis of a combination of BDNF (rs6265), VDR (rs2228570), and NMDA (rs4880213) gene genotypes depending on the type of thyroid pathology (Tables 3–5) showed no statistically significant differences in the frequen-

cy of genotype combinations between patients with PO, AIT with hypothyroidism, and AIT.

Epidemiological analysis showed that the combinations of genotypes of the analyzed genes are not risk factors for PO, AIT with hypothyroidism, and AIT (Tables 3–5).

According to our studies, carrying a combination of CC/AG/CC genotypes significantly reduces the risk of developing cognitive impairment ($OR = 0.1410$; 95% CI 0.0181–1.0965; $p = 0.0416$) (Table 6). At the same time, carriers of a combination of CT/AG/CT genotypes increase the risk of cognitive impairment by more than 5 times ($OR = 5.1915$; 95% CI 1.2471–21.6107; $p = 0.0214$) and by 10 times in carriers of a combination of CT/AG/TT genotypes ($OR = 10.1224$; 95% CI 1.1037–92.8401; $p = 0.0281$), respectively. Carriers of the CT/AA/CT genotype combination have a 6.4-fold increased risk of cognitive impairment ($OR = 6.4062$; 95% CI 1.2019–34.1471; $p = 0.0253$)

Discussion

Neurologic problems can occur in endocrine disorders patients [8]. Hyperthyroidism, or hypothyroidism have been recognized as risk factors for developing progressive cognitive impairment [9, 10]. It should be made abundantly clear that despite decades of extensive research, the connection between thyroid function and cognition has yet to be fully understood. Numerous studies have demonstrated that thyroid conditions can affect cognitive function.

Table 2. Distribution of the combination of BDNF (rs6265), VDR (rs2228570), and NMDA (rs4880213) genotypes in the studied population

BDNF (rs6265)/VDR (rs2228570)/ NMDA (rs4880213)	Control group, n (%)	Study group, n (%)	OR [95% CI]	χ^2 (p)
CC/AA/CC, n = 17	1 (4)	16 (10.46)	0.3568 [0.7897–1.0351]	$\chi^2 < 1.0$; $p > 0.05$
CC/AA/CT, n = 20	4 (16)	16 (10.46)	1.6310 [0.8633–1.3607]	$\chi^2 < 1.0$; $p > 0.05$
CC/AA/TT, n = 9	1 (4)	8 (5.23)	0.7552 [0.7600–1.2258]	$\chi^2 < 1.0$; $p > 0.05$
CC/AG/CC, n = 16	3 (12)	13 (8.5)	1.4685 [0.8340–1.3564]	$\chi^2 < 1.0$; $p > 0.05$
CC/AG/CT, n = 29	3 (12)	26 (16.99)	0.6661 [0.8261–1.0941]	$\chi^2 < 1.0$; $p > 0.05$
CC/AG/TT, n = 9	1 (4)	8 (5.23)	0.7552 [0.7600–1.2258]	$\chi^2 < 1.0$; $p > 0.05$
CC/GG/CC, n = 5	0	5 (3.27)	–	–
CC/GG/CT, n = 10	2 (8)	8 (5.23)	1.5761 [0.7868–1.4794]	$\chi^2 < 1.0$; $p > 0.05$
CC/GG/TT, n = 6	2 (8)	4 (2.61)	3.2391 [0.7357–2.2950]	$\chi^2 < 1.0$; $p > 0.05$
CT/AA/CC, n = 4	1 (4)	3 (1.96)	2.0833 [0.6507–2.0303]	$\chi^2 < 1.0$; $p > 0.05$
CT/AA/CT, n = 7	1 (4)	6 (3.92)	1.0208 [0.7367–1.3653]	$\chi^2 < 1.0$; $p > 0.05$
CT/AA/TT, n = 5	0	5 (3.27)	–	–
CT/AG/CC, n = 3	0	3 (1.96)	–	–
CT/AG/CT, n = 9	2 (8)	7 (4.58)	1.8137 [0.7794–1.5830]	$\chi^2 < 1.0$; $p > 0.05$
CT/AG/TT, n = 5	0	5 (3.27)	–	–
CT/GG/CC, n = 4	0	4 (2.61)	–	–
CT/GG/CT, n = 5	2 (8)	3 (1.96)	4.3478 [0.7048–2.9631]	$\chi^2 < 1.0$; $p > 0.05$
CT/GG/TT, n = 3	0	3 (1.96)	–	–
TT/AA/CC, n = 3	0	3 (1.96)	–	–
TT/AA/CT, n = 3	1 (4)	2 (1.31)	3.1458 [0.5802–2.8872]	$\chi^2 < 1.0$; $p > 0.05$
TT/AG/CC, n = 1	0	1 (0.65)	–	–
TT/AG/CT, n = 1	0	1 (0.65)	–	–
TT/GG/CC, n = 3	1 (4)	2 (1.31)	3.1458 [0.5802–2.8872]	$\chi^2 < 1.0$; $p > 0.05$
TT/GG/CT, n = 1	0	1 (0.65)	–	–

Table 3. Distribution of genotype combinations of polymorphic variants of the BDNF (rs6265), VDR (rs2228570), and NMDA (rs4880213) genes in patients with postoperative hypothyroidism

BDNF (rs6265)/VDR (rs2228570)/NMDA (rs4880213)	Control group, n (%)	Postoperative hypothyroidism, n (%)	χ^2 (p)
CC/AA/CC, n = 2	1 (4)	1 (6.25)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/AA/CT, n = 6	4 (16)	2 (12.5)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/AA/TT, n = 2	1 (4)	1 (6.25)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/AG/CC, n = 3	3 (12)	0	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/AG/CT, n = 5	3 (12)	2 (12.5)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/AG/TT, n = 1	1 (4)	0	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/GG/CT, n = 3	2 (8)	1 (6.25)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/GG/TT, n = 3	2 (8)	1 (6.25)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/AA/CC, n = 2	1 (4)	1 (6.25)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/AA/CT, n = 1	1 (4)	0	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/AG/CT, n = 4	2 (8)	2 (12.5)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/AG/TT, n = 2	0	2 (12.5)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/GG/CT, n = 2	2 (8)	0	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/GG/TT, n = 1	0	1 (6.25)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
TT/AA/CC, n = 2	0	2 (12.5)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
TT/AA/CT, n = 1	1 (4)	0	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
TT/GG/CC, n = 1	1 (4)	0	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05

Table 4. Distribution of genotype combinations of polymorphic variants of the BDNF (rs6265), VDR (rs2228570), and NMDA (rs4880213) genes in patients with AIT and hypothyroidism

BDNF (rs6265)/VDR (rs2228570)/NMDA (rs4880213)	Control group, n (%)	AIT and hypothyroidism, n (%)	χ^2 (p)
CC/AA/CC, n = 8	1 (4)	7 (10.77)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/AA/CT, n = 9	4 (16)	5 (7.69)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/AA/TT, n = 3	1 (4)	2 (3.08)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/AG/CC, n = 8	3 (12)	5 (7.69)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/AG/CT, n = 18	3 (12)	15 (23.08)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/AG/TT, n = 6	1 (4)	5 (5.69)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/GG/CC, n = 2	0	2 (3.08)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/GG/CT, n = 5	2 (8)	3 (4.62)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/GG/TT, n = 4	2 (8)	2 (3.08)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/AA/CC, n = 3	1 (4)	2 (3.08)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/AA/CT, n = 4	1 (4)	3 (4.62)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/AA/TT, n = 1	0	1 (1.54)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/AG/CC, n = 2	0	2 (3.08)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/AG/CT, n = 5	2 (8)	3 (4.62)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/AG/TT, n = 2	0	2 (3.08)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/GG/CC, n = 2	0	2 (3.08)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/GG/CT, n = 2	2 (8)	0	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/GG/TT, n = 1	0	1 (1.54)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
TT/AA/CT, n = 1	1 (4)	0	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
TT/AG/CC, n = 1	0	1 (1.54)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
TT/GG/CC, n = 2	1 (4)	1 (1.54)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
TT/GG/CT, n = 1	0	1 (1.54)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05

Table 5. Distribution of genotype combinations of polymorphic variants of the BDNF (rs6265), VDR (rs2228570), and NMDA (rs4880213) genes in patients with AIT

BDNF (rs6265)/VDR (rs2228570)/ NMDA (rs4880213)	Control group, n (%)	AIT, n (%)	χ^2 (p)
CC/AA/CC, n = 9	1 (4)	8 (11.11)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/AA/CT, n = 13	4 (16)	9 (12.5)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/AA/TT, n = 6	1 (4)	5 (6.94)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/AG/CC, n = 11	3 (12)	8 (11.11)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/AG/CT, n = 12	3 (12)	9 (12.5)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/AG/TT, n = 4	1 (4)	3 (4.17)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/GG/CC, n = 3	0	3 (4.17)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/GG/CT, n = 6	2 (8)	4 (5.56)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CC/GG/TT, n = 3	2 (8)	1 (1.39)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/AA/CC, n = 1	1 (4)	0	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/AA/CT, n = 4	1 (4)	3 (4.17)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/AA/TT, n = 4	0	4 (5.56)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/AG/CC, n = 1	0	1 (1.39)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/AG/CT, n = 4	2 (8)	2 (2.78)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/AG/TT, n = 1	0	1 (1.39)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/GG/CC, n = 2	0	2 (2.78)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/GG/CT, n = 5	2 (8)	3 (4.17)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
CT/GG/TT, n = 1	0	1 (1.39)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
TT/AA/CC, n = 1	0	1 (1.39)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
TT/AA/CT, n = 3	1 (4)	2 (2.78)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
TT/AG/CT, n = 1	0	1 (1.39)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05
TT/GG/CC, n = 2	1 (4)	1 (1.39)	$\chi^2 < 1.0$; p > 0.05

Table 6. Combinations of genotypes of allelic variants of the BDNF (rs6265), VDR (rs2228570), and NMDA (rs4880213) genes as risk factors for cognitive impairment

BDNF (rs6265)/VDR (rs2228570)/ NMDA (rs4880213)	RR	OR	95% CI RR	95% CI OR	P
CC/AA/CC	0.7743	0.2876	0.6321–0.9486	0.0634–1.3048	0.1013
CC/AA/CT	0.8042	0.3812	0.6502–0.9946	0.1068–1.3605	0.1930
CC/AG/CC	0.7243	0.1410	0.6141–0.8542	0.0181–1.0965	0.0416
CC/AG/CT	0.8191	0.4384	0.6709–1.0000	0.1576–1.2193	0.1242
CC/AG/TT	1.0562	1.1900	0.6587–1.6936	0.2863–4.9465	1.0000
CC/GG/CC	0.8743	0.5817	0.5580–1.3698	0.0635–5.3309	1.0000
CC/GG/TT	0.8372	0.4615	0.5776–1.2134	0.0526–4.0486	0.6708
CT/AA/CC	1.4138	2.4118	0.5282–3.7845	0.3307–17.589	0.5835
CT/AA/CT	2.5175	6.4062	0.7774–8.1525	1.2019–34.147	0.0253
CT/AA/TT	1.1753	1.5948	0.5709–2.4198	0.2587–9.8309	0.6350
CT/AG/CT	2.1657	5.1915	0.8556–5.4816	1.2471–21.612	0.0214
CT/AG/TT	3.5838	10.1224	0.6193–20.738	1.1037–92.841	0.0281
CT/GG/CC	2.8506	7.4400	0.5208–15.6039	0.7558–73.239	0.0797
TT/AA/CT	2.1257	4.8627	0.4278–10.5617	0.4313–54.822	0.2117
TT/GG/CC	2.1257	4.8627	0.4278–10.5617	0.4313–54.822	0.2117

To prevent cognitive repercussions, it is crucial to evaluate thyroid function. Therefore, additional research is required to clarify the relevant relationships and the mechanism behind this interaction.

According to earlier studies, hypothyroidism has been linked to impairments in general cognition, memory, attention/concentration, perceptual function, language, psychomotor speed, and executive function. The most frequently mentioned impairment is impaired verbal memory [11, 12].

Another study discovered that elevated thyroid hormone levels, even within the normal range, are linked to alterations in cognition, behavior, and the structural integrity of the brain [13].

The Val66Met polymorphism (rs6265) in the BDNF gene causes the amino acid at codon 66 to change from valine to methionine, changing how BDNF is transported through cells and secreted [14]. Several studies have found a link between Val66Met polymorphism and reduced hippocampal and prefrontal gray matter volumes, leading to abnormal hippocampal activity, impaired cognitive function, and decreased memory and executive function [15].

Codon 66, found inside the BDNF pro-domain, changes from valine to a methionine amino acid residue due to the C to T substitution in BDNF. A sortilin-binding site is impacted, which causes intracellular trafficking to be disturbed. Affected BDNF proteins are not guided to secretory vesicles in the absence of proper binding to sortilin, which lowers their activity-dependent secretion [16].

According to studies, healthy German subjects with the rs6265 T allele have lower blood serum BDNF concentrations [17]. Subjects with the TT GRIN1 genotype (SNP rs4880213) exhibited significantly fewer instances of disruptive behavior and depression than individuals in the other two groups. The TT SNP GRIN1 rs4880213 genotype, according to F. Mori et al. [16], was associated with reduced intracortical inhibition, elevated glutamatergic excitement, and improved NMDAR glutamate function.

Previously, we showed that the C allele is protective and significantly reduces the chances of lowering the level of BDNF in the blood serum of patients with thyroid pathology in the studied population. On the other hand, the carrier of the T-allele increases the risk of low BDNF in thyroid pathology by almost ten times [18]. In addition, we found a significant decrease in BDNF levels in the experimental group in carriers of the AA and AG genotypes of the VDR gene (rs2228570) by 1.58 ($p = 0.038$) and 2.39 ($p = 0.002$) times, respectively, compared to carriers of the AA and AG genotypes of the control group [19].

Considering that the effect of thyroid hormones on the brain is indisputable, and their lack leads to various neurological complications, early diagnosis of nervous system damage in thyroid diseases is crucial for preventing and treating neurological complications.

Conclusions

Carriers of the CC/AG/CC genotype combination of the BDNF (rs6265), VDR (rs2228570) and NMDA (rs4880213) genes have a reduced risk of developing cognitive disorders, while carriers of the CT/AG/CT, CT/AG/TT and CT/AA/CT have an increased risk of cognitive impairment in patients with thyroid pathology.

Ethical approval. Our study was conducted according to the Declaration of Helsinki adopted in 1975 and revised in 2008, and the ethical principles were entirely respected.

Consent to participate. Written informed consent was obtained from the participants.

Data availability. The data of this study is available by request.

References

1. Giannocco G., Kizys M.M.L., Maciel R.M., de Souza J.S. Thyroid hormone, gene expression, and central nervous system: where we are. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2021 Jun. 114. 47-56. doi: 10.1016/j.semdb.2020.09.007.
2. Przybylak M., Grabowski J., Bidzan L. Cognitive functions and thyroid hormones secretion disorders. *Psychiatr. Pol.* 2021 Apr 30. 55(2). 309-321 (in English, Polish). doi: 10.12740/PP/112470.
3. Tang X., Song Z.H., Wang D., Yang J., Augusto Cardoso M., Zhou J.B., Simó R. Spectrum of thyroid dysfunction and dementia: a dose-response meta-analysis of 344,248 individuals from cohort studies. *Endocr. Connect.* 2021 Apr 22. 10(4). 410-421. doi: 10.1530/EC-21-0047.
4. Sydorchuk L., Dzhuryak V., Sydorchuk A., Levytska S., Petrynych V., Knut R., Kshanovska A. et al. The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene rs1799998 single nucleotide polymorphism determines elevated aldosterone, higher blood pressure, and reduced glomerular filtration, especially in diabetic female patients. *Endocr. Regul.* 2020 Jul 1. 54(3). 217-226. doi: 10.2478/enr-2020-0024.
5. Bilous I.I., Pavlovysh L.L., Kamyshnyi A.M. Primary hypothyroidism and autoimmune thyroiditis alter the transcriptional activity of genes regulating neurogenesis in the blood of patients. *Endocr. Regul.* 2021 Jan 29. 55(1). 5-15. doi: 10.2478/enr-2021-0002.
6. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I., Pessah-Pollack R. et al.; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr. Pract.* 2012 Nov-Dec. 18(6). 988-1028. doi: 10.4158/EP12280.GL.
7. Arevalo-Rodriguez I., Smailagic N., Roqué-Figuls M., Ciapponi A., Sanchez-Perez E., Giannakou A., Pedraza O.L. et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021 Jul 27. 7(7). CD010783. doi: 10.1002/14651858.CD010783.pub3.
8. Cruz-Flores S. Neurological Complications of Endocrine Emergencies. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2021 Mar 11. 21(5). 21. doi: 10.1007/s11910-021-01105-2.
9. Nicola Marioara O.M., Popescu M., Vlădoianu C.N., Carlig V., Carsote M., Ghenea A.E. Study of Cognitive Dysfunctions in Thyroid Pathology. *Curr. Health Sci. J.* 2021 Apr-Jun. 47(2). 256-262. doi: 10.12865/CHSJ.47.02.16.
10. Eslami-Amirabadi M., Sajjadi S.A. The relation between thyroid dysregulation and impaired cognition/behaviour: an integrative review. *J. Neuroendocrinol.* 2021 Mar. 33(3). e12948. doi: 10.1111/jne.12948.
11. Mulat B., Ambelu A., Yitayih S., Gela Y.Y., Adera A., Yeshaw Y., Akalu Y. Cognitive Impairment and Associated Factors Among Adult Hypothyroid Patients in Referral Hospitals, Amhara Region, Ethiopia: Multicenter Cross-Sectional Study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2021 Mar 25. 17. 935-943. doi: 10.2147/NDT.S299840.

12. Khaleghzadeh-Ahangar H., Talebi A., Mohseni-Moghadam P. Thyroid Disorders and Development of Cognitive Impairment: A Review Study. *Neuroendocrinology*. 2022. 112(9). 835–844. doi: 10.1159/000521650.
13. Pandey V.P., Singh T., Singh S.K. Verbal Episodic Memory in Young Hypothyroid Patients. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2017 Nov-Dec. 21(6). 812–814. doi: 10.4103/ijem.IJEM_170_17.
14. Notaras M., Hill R., van den Buuse M. The BDNF gene Val66Met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: progress and controversy. *Mol. Psychiatry*. 2015 Aug. 20(8). 916–30. doi: 10.1038/mp.2015.27.
15. Gallinat J., Schubert F., Brühl R., Hellweg R., Klär A.A., Kehrer C., Wirth C. et al. Met carriers of BDNF Val66Met genotype show increased N-acetylaspartate concentration in the anterior cingulate cortex. *Neuroimage*. 2010 Jan 1. 49(1). 767–71. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.08.018.
16. Mori F., Ribolsi M., Kusayanagi H., Siracusano A., Mantovani V., Marasco E., Bernardi G., Centonze D. Genetic variants of the NMDA receptor influence cortical excitability and plasticity in humans. *J. Neurophysiol.* 2011 Oct. 106(4). 1637–43. doi: 10.1152/jn.00318.2011.
17. Xie X.Q., Cai D.G., Yang Q. Lack of association between BDNF rs6265 polymorphism and risk of type 2 diabetes: a protocol for meta-analysis and trial sequential analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 12. 100(6). e23305. doi: 10.1097/MD.00000000000023305.
18. Kamyshna I.I., Pavlovych L.B., Sydorchuk L.P., Malyk I.V., Kamyshnyi A.M. BDNF blood serum linkage with BDNF gene polymorphism (rs6265) in thyroid pathology patients in the West-Ukrainian population. *Endocr. Regul.* 2021 Dec 7. 55(4). 193–203. doi: 10.2478/enr-2021-0021.
19. Kamyshna I. The role of vitamin D for the management of depression in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism in the West-Ukrainian population. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022. 18(4). 208–212. doi: 10.22141/2224-0721.18.4.2022.1173.

Received 21.12.2022

Revised 19.01.2023

Accepted 01.02.2023 ■

Information about authors

Iryna Kamyshna, MD, PhD, Department of Medical Rehabilitation, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: Kamyshna_ii@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4483-1856>

Larysa Pavlovych, MD, PhD, As. Prof., Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7261-6141>
 Ivan Pankiv, DSc., Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5576-636X>
 Volodymyr Pankiv, DSc, Prof., Department of Prevention, Treatment of Diabetes and its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Vitaliy Maslyanko, As. Prof., Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5773-9525>

Nataliya Bytsko, As. Prof., Department of Foreign Languages, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2174-3949>

Aleksandr Kamyshnyi, DSc, Prof., Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3141-4436>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. I. Kamyshna, V. Pankiv — research concept and design; I. Kamyshna, L. Pavlovych, I. Pankiv, V. Maslyanko, A. Kamyshnyi — collection and processing of material; I. Kamyshna, I. Pankiv, N. Bytsko — text writing; V. Pankiv, A. Kamyshnyi — editing the article.

Камишна І.І.¹, Павлович Л.Б.², Паньків І.В.², Паньків В.І.³, Маслянюк В.А.², Біцко Н.І.², Камишний О.¹

¹ Тернопільський національний медичний університет імені І. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

² Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

³ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Комбінований вплив поліморфізму генів BDNF (rs6265), VDR (rs2228570) та NMDA (rs4880213) на когнітивні порушення у хворих на аутоімунний тиреоїдит та гіпотиреоз

Резюме. Актуальність. Численні дослідження показали, що захворювання щитоподібної залози можуть впливати на когнітивні функції. Поліморфізм генів, які пов'язані з патологією ендокринної та нервової системи, має етнічну та популяційну специфічність, що визначає необхідність їх вивчення в певному регіоні. **Метою дослідження** було дослідити комбінований вплив поліморфізму генів BDNF (rs6265), VDR (rs2228570) та NMDA (rs4880213) на когнітивні порушення серед хворих на аутоімунний тиреоїдит і гіпотиреоз у популяції західних регіонів України та спрогнозувати виникнення когнітивних розладів. **Матеріали та методи.** Обстежено 153 особи з аутоімунним тиреоїдитом та гіпотиреозом. Генотипування поліморфізму генів VDR (rs2228570), BDNF (rs6265) і NMDA (rs4880213) за допомогою зондів TaqMan і TaqMan Genotyping Master Mix (4371355) виконували в системі CFX96™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Полімеразну ланцюгову реакцію для генотипування TaqMan проводили згідно з інструкцією до набору (Applied Biosystems, США). Когнітивні функції

досліджували за допомогою шкали Mini-Mental State Examination. **Результати.** У носіїв комбінації генотипів CC/AG/CC значно знижений ризик розвитку когнітивних порушень (відношення шансів (ВШ) = 0,1410; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,0181–1,0965; p = 0,0416). При цьому носійство комбінації генотипів CT/AG/CT підвищує ризик когнітивних порушень більше ніж у 5 разів (ВШ = 5,1915; 95% ДІ 1,2471–21,6107; p = 0,0214), а комбінації генотипів CT/AG/TT (ВШ = 10,1224; 95% ДІ 1,1037–92,8401; p = 0,0281) — у 10 разів. Носії комбінації генотипів CT/AA/CT мають в 6,4 раза вищий ризик когнітивних порушень (ВШ = 6,4062; 95% ДІ 1,2019–34,1471; p = 0,0253). **Висновки.** Серед пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом і гіпотиреозом носії комбінації генотипів CT/AG/CT, CT/AG/TT і CT/AA/CT мають підвищений ризик розвитку когнітивних порушень, а в носіїв комбінації генотипів CC/AG/CC генів BDNF (rs6265), VDR (rs2228570) і NMDA (rs4880213) цей ризик знижений.

Ключові слова: генотип; аутоімунний тиреоїдит; гіпотиреоз; когнітивні порушення

Большова О.В.¹, Ризничук М.О.², Кваченюк Д.А.¹

¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

² Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Участь гена рецептора вітаміну D у розвитку ідіопатичної низькорослості

Резюме. Актуальність. Ген рецептора вітаміну D (VDR) локалізований у 12-й хромосомі (регіон 12q13). Найбільш перспективні в клініко-діагностичному аспекті його поліморфні варіанти BsmI і FokI. У процесі нормального онтогенезу ген VDR впливає на загальний вміст кісткової тканини в організмі й зумовлену розвитком скелета довжину тіла. **Мета дослідження** — вивчення генотипових особливостей дітей з ідіопатичною низькорослістю. **Матеріали та методи.** Визначення BsmI поліморфізму гена VDR (rs1544410) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі у 18 дітей препубертатного віку з ідіопатичною низькорослістю. **Результати.** У групі дітей з ідіопатичною низькорослістю частка генотипу GG у чотири рази вища, ніж у групі контролю. У дітей гетерозигот G/A ризик ідіопатичної низькорослості вірогідно високий (співвідношення шансів (OR) = 6,00; 95% довірчий інтервал (CI) 2,06–17,48; $p < 0,01$); при варіанті G/G ризик ідіопатичної низькорослості високий, але не вірогідний (OR = 4,54; 95% CI 0,70–29,31; $p = 0,11$). Пацієнтів з генотипом AA утричі менше, ніж у контрольній групі, що вказує на те, що в гомозигот AA знижується ймовірність ідіопатичної низькорослості утричі порівняно з емпіричним ризиком. Частота алелі G у пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю ($qG = 0,444$) майже втричі вища, ніж у групі здорових ($qG = 0,152$), це вказує на те, що носійство алелі G поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена VDR вірогідно асоціюється з ризиком розвитку ідіопатичної низькорослості (OR = 4,46; 95% CI 3,60–5,51; $p < 0,001$). **Висновки.** У дітей за наявності генотипу G/A і G/G ризик ідіопатичної низькорослості зростає, а генотип A/A є протекторним поліморфізмом щодо ідіопатичної низькорослості. Носійство алелі G поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена VDR асоціюється з ризиком розвитку ідіопатичної низькорослості, незважаючи на майже ідеальний розподіл генотипів.

Ключові слова: ідіопатична низькорослість; діти; BsmI поліморфізм гена рецептора вітаміну D; розподіл генотипів

Вступ

Активна форма вітаміну D₃ (кальцитріол) — 1,25-дигідроксивітамін D₃ (1,25(OH)₂D₃) — належить до групи стероїдних гормонів. 1,25(OH)₂D₃ регулює, безпосередньо чи опосередковано, понад двохсот генів (0,5–5 % від усього геному) і залучений до різноманітних клітинних процесів, таких як ріст, ДНК-репарація, диференціація, апоптоз, мембранний транспорт, клітинна адгезія, оксидативний стрес [1], метаболізм глюкози [2]. У клітинах різних органів і тканин виявлено специфічні рецептори вітаміну D (Vitamin D Receptors (VDR)). Це дозволяє класифікувати вітамін D як D-гормон. Його

функція полягає в здатності генерувати й модулювати біологічні реакції в тканинах-мішенях за рахунок регуляції транскрипції генів [2]. Рецептор вітаміну D належить до сімейства ядерних рецепторів, необхідних для реалізації дії стероїдних гормонів (тестостерон, естрадіол, кортизол, альдостерон) [1, 2].

Рецептор вітаміну D функціонує як класичний рецептор ендокринної системи. Гормональна система вітаміну D, основними компонентами якої є кальцитріол (1α,25(OH)₂D₃) і VDR, відіграє важливу роль не тільки в регуляції функціональних і метаболічних процесів в організмі, але й у розвитку багатьох патологічних ста-

нів, серед яких є і порушення росту [2, 3]. Рецептори вітаміну D значно поширені в організмі, вони виявлені в більшості органів і тканин, причому не тільки в таких класичних органах-мішенях вітаміну D, як кишечник, нирки й кістковий апарат, але й у мозку, серці, підшлунковій і прищитоподібних залозах, шкірі, статевій системі, легенях, жировій тканині, міокарді та інших органах і тканинах [4–7].

Ген *VDR* локалізований у 12-й хромосомі (регіон 12q13). Його алельні варіанти виділяють за відповідними сайтами розпізнавання ендонуклеаз (рестриктаз). Інтерес дослідників викликають локалізований в екзоні 2 *FokI* (rs10735810) і розташований між восьмим і дев'ятим екзонами *BsmI* (rs1544410), що є найбільш перспективними в клініко-діагностичному аспекті [8]. Під час нормального онтогенезу ген *VDR* впливає на загальний вміст кісткової тканини в організмі й зумовлену розвитком скелета довжину тіла [9–12].

Метою дослідження було вивчення генотипових особливостей у дітей з ідіопатичною низькорослістю.

Матеріали та методи

Проведено генетичне дослідження 18 дітей з ідіопатичною низькорослістю, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». В усіх дітей виключено соматотропну й тиреотропну недостатність, генетичні форми нанізму й соматичні захворювання, які могли б викликати дану патологію. У пацієнтів визначали поліморфізм гена *VDR*, а саме *BsmI* (rs1544410).

Визначення *BsmI* поліморфізму гена *VDR* (rs1544410) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. Для генотипування венозну кров набирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти (Sarstedt, Німеччина), що слугувала антикоагулянтом. Спочатку ДНК елімінували з периферичної крові за допомогою комерційного набору Quick-DNA Miniprep Plus Kit (ZymoResearch, США). Досліджувані гени ампліфікували за допомогою специфічних праймерів (Metabion, Німеччина) і комерційного DreamTaqGreen PCR MasterMix (ThermoScientific, США). Пробірки з кінцевою ампліфікаційною сумішшю переносили на підсилювач FlexCycler BU (AnalyticJena, Німеччина) для забезпечення відповідного температурного режиму. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК (амплікони) гена *VDR* піддавали гідролітичному розщепленню рестрикційною ендонуклеазою *BsmI* (ThermoScientific, США). Для рестрикційного аналізу готували окремі суміші й переносили в попередньо мічені пробірки, а потім додавали амплікони. Реакцію обмеження фрагментів для *BsmI* G/A (rs1544410) гена *VDR* проводили згідно з рекомендаціями виробника в твердотільному мікротермостаті при температурі 37 °C упродовж 16 год. Процес було зупинено підвищенням температури до 65 °C упродовж 20 хв. Стан рестрикційних фрагментів гена *VDR* аналізували на 3% агарозному гелі (агароза фірми CleaverScientific, Велика Британія) з додаван-

ням бромистого етидію, маркера молекулярної маси GeneRuler 50 bp DNA Ladder (ThermoScientific, США) і подальшою візуалізацією за допомогою комп'ютерної програми Vitran у транслюмінаторі, забарвленому бромідом етидію. Підсилювачі гена *VDR BsmI* G/A (rs1544410) піддавали гідролітичному розщепленню за наявності сайту рестрикції 5'-GAATGCN↓-3', у результаті чого утворювалися рестрикти молекулярною масою 644 і 179 бп — генотип GG. Сайт рестрикції зникав при нуклеотидній заміні G на A. Якщо розмір ампліфікованих фрагментів ДНК після взаємодії з нуклеазою рестрикції залишався незмінним (823 бп), тоді був зафіксований генотип AA. Відповідно в гетерозиготному генотипі (GA) спостерігали одночасно всі три типи фрагментів: 823, 644 і 179 п.п.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel.

Розподіл генотипів у групах хворих і здорових порівнювали за законом Харді — Вайнберга (χ^2):

$$p^2 + 2pq + q^2 = 100 \%,$$

де p^2 — частота, з якою трапляються носії генотипу GG, $2pq$ — частота генотипу GA, а q^2 — частота генотипу AA.

Частоти алелей pG і qA розраховували як:

$$p_G = \frac{2n_{GG} + n_{GA}}{2(n_{GG} + n_{GA} + n_{AA})}; \quad q_A = \frac{2n_{AA} + n_{GA}}{2(n_{GG} + n_{GA} + n_{AA})},$$

де n — кількість осіб з певним генотипом.

Розраховували відношення шансів (OR):

$$OR = \frac{ad}{bc},$$

де a — наявність ідіопатичної низькорослості та ознаки, що вивчається; b — наявність ідіопатичної низькорослості та відсутність ознаки, що вивчається; c — здорові та відсутність ознаки, що вивчається; d — здорові та наявність ознаки, що вивчається.

Довірчий інтервал (CI) був розрахований для OR на рівні значущості 95 %. Якщо співвідношення шансів було менше за 1, то ризик зменшувався, якщо = 1, то ризику не було, якщо більше від 1, то ризик був (Fletcher et al., 1998). Усі дані аналізували непараметричними методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми MedCalc (2006).

Дослідження проводилося відповідно до основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людей (1964–2013). Комісія з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол № 2 від 09.02.2021) порушень моральних і правових норм під час дослідження не виявила. Була отримана інформована згода учасників і їхніх батьків.

Дослідницька робота ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» виконана з фінансуванням МОЗ України НДР «Вивчити стан системи гормон росту/ростові фактори

Таблиця 1. Розподіл генотипів у здорових дітей і пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю

Група	Показник	rs1544410 BsmI гена VDR			
		G/A	G/G	A/A	Усього
Контроль*	n	28	3	81	112
	%	25,0	2,7	72,3	100
	OR	0,16	0,22	9,15	
	95% CI	0,06–0,49	0,03–1,42	2,79–29,93	
	p	< 0,01	0,11	< 0,01	
Пацієнти з ідіопатичною низькорослістю	n	12	2	4	16
	%	66,7	11,1	22,2	100
	OR	↑ 6,00	↑ 4,54	↓ 0,11	
	95% CI	2,06–17,48	0,70–29,31	0,03–0,36	
	p	< 0,01	0,11	< 0,01	

Примітка: * — дані із джерела [10].

Таблиця 2. Частоти алелей G і A в дітей з ідіопатичною низькорослістю

Група	Алелі	Частота
Пацієнти з ідіопатичною низькорослістю	G	0,444
	A	0,556
Контроль*	G	0,152
	A	0,848

Примітка: * — дані з джерела [10].

у дітей та підлітків з ендокринною патологією залежно від забезпеченості вітаміном D і варіантів поліморфізму гена його рецептора».

Результати

За контрольну групу дітей взято 112 підлітків, які не мали кровної спорідненості.

У групі хворих частка генотипу GG у чотири рази вища, ніж у групі здорових. Пацієнтів із генотипом GA було у 2,7 раза більше, ніж у контрольній групі, з генотипом AA — утричі менше, ніж у контрольній групі. Тому наявність алелі G у генотипі розглядається як показник підвищеного ризику ідіопатичної низькорослості серед населення України (табл. 1).

При аналізі алелей у пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю отримані наступні дані: носійство алелі G поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена VDR вірогідно асоціюється з ризиком розвитку ідіопатичної низькорослості — OR = 4,46 (95% CI 3,60–5,51; p < 0,001).

У пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю і за наявності генотипу G/A ризик вірогідно високий — OR = 6,00 (95% CI 2,06–17,48; p < 0,01); при варіанті G/G ризик ідіопатичної низькорослості теж високий, але не вірогідно — OR = 4,54 (95% CI 0,70–29,31; p = 0,11); при варіанті генотипу A/A ризик ідіопатичної низькорослості вірогідно низький — OR = 0,11 (95% CI 0,03–0,36; p < 0,01). Тобто за наявності генотипу G/A ризик ідіопатичної низькорослості вірогідно зростає, як і за наявності генотипу G/G, але не вірогідно, і за наявності генотипу A/A — знижується.

Головною алеллю в групі контролю є A (pA = 0,848). Частота мінорної алелі G у пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю (qG = 0,444) майже втричі вища, ніж у групі здорових (qG = 0,152; табл. 2).

Співвідношення частот алелей (pG = 0,444; qA = 0,556) практично не відрізняється від 1 : 1, що свідчить про збереження частоти алелей в українській популяції.

Частоти алелей у пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю істотно відрізнялися від аналогічних показників у контрольній групі, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді — Вайнберга (табл. 3).

У когорті українських дітей з ідіопатичною низькорослістю переважали гетерозиготні носії G/A, а в контрольній когорті — гомозиготи A/A.

Обговорення

Важливою частиною ланцюга шляху надходження вітаміну D є високоафінний ядерний рецептор вітаміну D, що кодується геном VDR. Вітамін D виявляє свою

Таблиця 3. Рівновага Хайді — Вайнберга

Генотип	G/A	G/G	A/A	
Наявний генотип у пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю, n	12	2	4	$\chi^2 = 2,21$ p = 0,14
Очікуваний генотип у пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю, n (%)	8,89 (49,38)	3,56 (19,75)	5,56 (30,86)	
Наявний генотип у групі контролю, n*	28	3	81	$\chi^2 = 0,09$ p = 0,76
Очікуваний генотип у групі контролю, n (%)*	28,84 (28,84)	2,58 (2,3)	80,58 (71,95)	

Примітка: * — дані з джерела [10].

біологічну роль, коли його активний метаболіт $1\alpha,25$ -дигідроксивітамін D_3 зв'язується з VDR, викликаючи трансактиваційну функцію VDR [11]. Отриманий комплекс $1,25D$ -VDR-RXR потім зв'язується з елементами відповіді вітаміну D у ДНК [13]. Отже, VDR бере участь у регуляції багатьох клітинних функцій, таких як метаболізм фосфоліпідів, апоптоз, диференціювання клітин і окиснювальний стрес. Він також впливає на експресію генів, пов'язаних з метаболізмом вітаміну D, *CYP27B1* і *CYP24A1* [14]. Декілька досліджень були спрямовані на докази зв'язку між поліморфізмом гена *VDR* і статусом вітаміну D. Три поліморфізми, розташовані в 3'-нетрансльованій ділянці гена *VDR* rs1544410 (*BsmI*), rs731236 (*TaqI*) і rs7975232 (*ApaI*), вважаються пов'язаними зі зростом людини [16]. Але вплив цих генетичних варіантів на рівні вітаміну D дуже малоімовірний, оскільки зв'язок між ними і рівнем вітаміну D знайдено лише в 17 % досліджень [17]. Ці поліморфізми можуть впливати на стабільність мРНК унаслідок свого сусідства з полі-А хвостом [18].

Але, незважаючи на вищесказане, останніми роками вивчався зв'язок гена рецептора вітаміну D зі зростом людини [19].

Глобальне сканування генома, проведене для генетичного визначення локусів, пов'язаних із зростом, виявило пік зв'язку в локусі хромосомного маркера D12S398 на хромосомі 12. Цікаво, що ген *VDR* розташований у локусі хромосоми 12p11.2-q14 близько до цього піку [20]. Отже, ген *VDR* може бути асоційований зі зростом дорослої людини.

Також повідомляється про асоціацію поліморфізму *VDR* із висотою кінцевого зросту [21].

Поліморфізми *BsmI*, *ApaI* і *TaqI* у 3'-нетрансльованій ділянці гена *VDR* пов'язані з регуляцією стабільності й періоду напівжиття РНК і призводять до кращої відповіді на вітамін D у тканині-мішені [22]. Також відомо, що поліморфізм *BsmI* регулює рівень остеокальцину в крові, що впливає на рівень вітаміну D у крові, а отже, і на ріст людини [23]. У кількох дослідженнях вивчався прямий зв'язок між вищезгаданим поліморфізмом гена *VDR* і кінцевим зростом [24]. Інші автори також вивчали зв'язок між поліморфізмом *BsmI* гена *VDR* і зростом у доношених немовлят чоловічої статі європеїдної раси [25].

Метааналіз показав, що діти з алеллю G поліморфізму *BsmI* з більшою імовірністю будуть мати більш низькі рівні мінеральної щільності кісток порівняно з дітьми з генотипом AA, що узгоджується з дослідженнями, які свідчать про позитивні результати [26].

Функціональні дослідження кожного поліморфізму в гені *VDR* тривають, і зв'язок між поліморфізмами *VDR* і зростом було знайдено в кількох інших дослідженнях [21, 26], що потребує подальшого вивчення.

Висновки

У групі дітей з ідіопатичною низькорослістю частка генотипу GG у чотири рази вища, ніж у групі контролю. Пацієнтів із генотипом AA утричі менше, ніж у контрольній групі, що вказує на те, що в гомозигот AA знижується ймовірність ідіопатичної низькорослості утричі.

У гетерозигот G/A ризик ідіопатичної низькорослості вірогідно високий — OR = 6,00 (95% CI 2,06–17,48; $p < 0,01$), як і при варіанті G/G, але не вірогідно — OR = 4,54 (95% CI 0,70–29,31; $p = 0,11$).

Частота алелі G у пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю ($qG = 0,444$) майже втричі вища, ніж у групі здорових ($qG = 0,152$), це вказує на те, що носійство алелі G поліморфного локуса rs1544410 *BsmI* гена *VDR* вірогідно асоціюється з ризиком розвитку ідіопатичної низькорослості — OR = 4,46 (95% CI 3,60–5,51; $p < 0,001$).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Дослідницька робота ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна, з фінансуванням МОЗ «Вивчити стан системи гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків з ендокринною патологією в залежності від забезпеченості вітаміном D і варіантів поліморфізму гена його рецептора».

Внесок авторів. *Большова О.В.* — концепція і дизайн дослідження, *Ризничук М.О.* — аналіз отриманих даних, написання тексту; *Кваченюк Д.А.* — збір та обробка матеріалів.

Список літератури

- Mendes M.M., Botelho P.B., Ribeiro H. Vitamin D and musculoskeletal health: outstanding aspects to be considered in the light of current evidence. *Endocr. Connect.* 2022. 11(10). e210596. doi: 10.1530/EC-21-0596
- Usategui-Martín R., De Luis-Román D.A., Fernández-Gómez J.M., Ruiz-Mambrilla M., Pérez-Castrillón J.L. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms Modify the Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022 Jan 15. 14(2). 360. doi: 10.3390/nu14020360. PMID: 35057541; PMCID: PMC8780067.
- Pankiv I. Vitamin D: new aspects of application, effective doses. *The current state of the problem. International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2021. 17(1). 38-42. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.1.2021.226430>.
- Saponaro F., Saba A., Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Sep 8. 21(18). 6573. doi: 10.3390/ijms21186573. PMID: 32911795; PMCID: PMC7554947.
- Zhang S., Miller D.D., Li W. Non-Musculoskeletal Benefits of Vitamin D beyond the Musculoskeletal System. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22(4). 2128. doi: 10.3390/ijms22042128.
- Henn M., Martin-Gorgojo V., Martin-Moreno J.M. Vitamin D in Cancer Prevention: Gaps in Current Knowledge and Room for Hope. *Nutrients.* 2022. 14(21). 4512. doi: 10.3390/nu14214512.
- González Rojo P., Pérez Ramírez C., Gálvez Navas J.M., Pineda Lancheros L.E., Rojo Tolosa S., Ramírez Tortosa M.D.C., Jiménez Morales A. Vitamin D-Related Single Nucleotide Polymorphisms as Risk Biomarker of Cardiovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Aug 4. 23(15). 8686. doi: 10.3390/ijms23158686. PMID: 35955825; PMCID: PMC9368814.
- Sadeghi M., Golshah A., Godiny M., Sharifi R., Khavidi A., Nikkardar N., Tadakamadla S.K. The Most Common Vitamin D Receptor Polymorphisms (*ApaI*, *FokI*, *TaqI*, *BsmI*, and *BglI*) in Children

with Dental Caries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children (Basel)*. 2021 Apr 15. 8(4). 302. doi: 10.3390/children8040302. PMID: 33920959; PMCID: PMC8071280.

9. Chen Y.M., Xu P., Wang Z.T., Zhu Y.M., Gong C.M., Huang C.H. et al. Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene and Sex-Differential Associations with Lipid Profiles in Chinese Han Adults. *Biomed Environ Sci*. 2022 Feb 20. 35(2). 115-125. doi: 10.3967/bes2022.016. PMID: 35197176.

10. Wang Y., Cui Z.Q., Luo T.B., Liu L. Correlations of VDR and VDBP genetic polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis and efficacy of brace treatment. *Genomics*. 2016. 108(5-6). 194-200. doi: 10.1016/j.ygeno.2016.11.004.

11. Krasniqi E., Boshnjaku A., Wagner K.H., Wessner B. Association between Polymorphisms in Vitamin D Pathway-Related Genes, Vitamin D Status, Muscle Mass and Function: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021. 13(9). 3109. doi: 10.3390/nu13093109.

12. Wysoczańska-Klaczynska A., Ślęzak A., Hetman M., Barg E. The impact of VDR gene polymorphisms on obesity, metabolic changes, bone mass disorders and neoplastic processes. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab*. 2018. 24(2). 96-105. (in Polish). doi: 10.18544/PEDM-24.02.0108. PMID: 30300431.

13. Batai K., Murphy A.B., Shah E., Ruden M., Newsome J., Agate S. et al. Common vitamin D pathway gene variants reveal contrasting effects on serum vitamin D levels in African Americans and European Americans. *Hum. Genet*. 2014 Nov. 133(11). 1395-405. doi: 10.1007/s00439-014-1472-y. Epub 2014 Aug 2. PMID: 25085266; PMCID: PMC4185105.

14. Laplana M., Royo J.L., Fibla J. Vitamin D Receptor polymorphisms and risk of enveloped virus infection: A meta-analysis. *Gene*. 2018 Dec 15. 678. 384-394. doi: 10.1016/j.gene.2018.08.017. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30092343.

15. Gašparović Krpina M., Barišić A., Peterlin A., Tul N., Ostojić S., Peterlin B., Perez N. Vitamin D receptor polymorphisms in spontaneous preterm birth: a case-control study. *Croat Med. J*. 2020 Aug 31. 61(4). 338-345. doi: 10.3325/cmj.2020.61.338. PMID: 32881432; PMCID: PMC7480758.

16. Shaat N., Katsarou A., Shahida B., Prasad R.B., Kristensen K., Planck T. Association between the rs1544410 polymorphism in the vitamin D receptor (VDR) gene and insulin secretion after gestational diabetes mellitus. *PLoS One*. 2020 May 14. 15(5). e0232297. doi: 10.1371/journal.pone.0232297. PMID: 32407388; PMCID: PMC7224565.

17. Kempinska-Podhorodecka A., Adamowicz M., Chmielarz M., Janik M.K., Milkiewicz P., Milkiewicz M. Vitamin-D Receptor-Gene Polymorphisms Affect Quality of Life in Patients with Autoimmune Liver Diseases. *Nutrients*. 2020 Jul 27. 12(8). 2244. doi: 10.3390/nu12082244. PMID: 32727130; PMCID: PMC7469002.

18. Gnagnarella P., Raimondi S., Aristarco V., Johansson H.A., Bellerba F., Corso F., Gandini S. Vitamin D Receptor Polymorphisms

and Cancer. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2020. 1268. 53-114. doi: 10.1007/978-3-030-46227-7_4. PMID: 32918214.

19. Wang W., Luo X.P., Cai L.X., Cui Z.R., Luo X.Y., Luo R.K. Relationship between vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and the efficacy of recombinant human growth hormone (rhGH) treatment in children with idiopathic short stature. *Genet. Mol. Res*. 2015 Sep 8. 14(3). 10507-14. doi: 10.4238/2015.September.8.12. PMID: 26400282.

20. Jafarpour A., Jazayeri S.M., Bokharaei-Salim F., Ataei-Pirkooch A., Ghaziasadi A., Soltani S., Sadeghi A. et al. VDR gene polymorphisms are associated with the increased susceptibility to COVID-19 among iranian population: A case-control study. *Int. J. Immunogenet*. 2022 Aug. 49(4). 243-253. doi: 10.1111/iji.12585. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35861117; PMCID: PMC9350092.

21. Dempfle A., Wudy S.A., Saar K., Hagemann S., Friedel S., Scherag A. et al. Evidence for involvement of the vitamin D receptor gene in idiopathic short stature via a genome-wide linkage study and subsequent association studies. *Hum. Mol. Genet*. 2006 Sep 15. 15(18). 2772-83. doi: 10.1093/hmg/ddl218. Epub 2006 Aug 11. PMID: 16905557.

22. Infantino C., Francavilla R., Vella A., Cenni S., Principi N., Strisciuglio C., Esposito S. Role of Vitamin D in Celiac Disease and Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2022 Dec 3. 14(23). 5154. doi: 10.3390/nu14235154. PMID: 36501183; PMCID: PMC9735899.

23. Yang D., Anderson P.H., Wijenayaka A.R., Barratt K.R., Triliana R., Stapledon C.J.M. et al. Both ligand and VDR expression levels critically determine the effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin-D₃ on osteoblast differentiation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2018 Mar. 177. 83-90. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.09.005. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28887147.

24. Punceviciene E., Gaizevskaja J., Sabaliauskaite R., Venceviciene L., Purienė A., Vitkus D. et al. Vitamin D and VDR Gene Polymorphisms' Association with Rheumatoid Arthritis in Lithuanian Population. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Apr 3. 57(4). 346. doi: 10.3390/medicina57040346. PMID: 33916688; PMCID: PMC8065838.

25. Ali R., Fawzy I., Mohsen I., Settin A. Evaluation of vitamin D receptor gene polymorphisms (Fok-I and Bsm-I) in T1DM Saudi children. *J. Clin. Lab. Anal*. 2018 Jun. 32(5). e22397. doi: 10.1002/jcla.22397. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29417618; PMCID: PMC6817155.

26. Bao L., Chen M., Lei Y., Zhou Z., Shen H., Le F. Association between vitamin D receptor BsmI polymorphism and bone mineral density in pediatric patients: A meta-analysis and systematic review of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017. 96(17). e6718. doi: 10.1097/MD.0000000000006718.

Отримано/Received 05.12.2022

Рецензовано/Revised 16.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 25.01.2023 ■

Information about authors

O.V. Bolshova, MD, PhD, professor, head the department of Pediatric Endocrine Pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: evbolshova@gmail.com; http://orcid.org/0000-0003-1999-6031

M.O. Ryznychuk, PhD, Associate professor, Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: rysnychuk.mariana@gmail.com; http://orcid.org/0000-0002-3632-2138

D.A. Kvachenyuk, PhD student, the department of Pediatric Endocrine Pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: kvachenyukd@gmail.com; http://orcid.org/0000-0001-6886-3804

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. Research work of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kyiv, Ukraine) with funding from the Ministry of Health "Studying the state of the growth hormone/growth factor system in children and adolescents with endocrine pathology depending on the vitamin D supplementation and variants of its receptor gene polymorphism".

Authors' contribution. O.V. Bolshova — research concept and design; M.O. Ryznychuk — analysis of the obtained data, writing the text; D.A. Kvachenyuk — collection and processing of materials.

O.V. Bolshova¹, M.O. Ryznychuk², D.A. Kvachenyuk¹

¹ State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Involvement of the vitamin D receptor gene in the development of idiopathic short stature

Abstract. Background. The vitamin D receptor (*VDR*) gene is localized in the chromosome 12 (region 12q13). Its polymorphic variants *BsmI* and *FokI* are the most promising in clinical and diagnostic terms. During normal ontogenesis, the *VDR* gene affects the total bone content in the body and its resulting length determined by the development of the skeleton. The aim of the study was to assess genotypic features in children with idiopathic short stature. **Materials and methods.** Determination of the *BsmI* polymorphism in the *VDR* gene (rs1544410) was performed by polymerase chain reaction followed by analysis of the length of restriction fragments when detected by agarose gel electrophoresis in 18 prepubertal children with idiopathic short stature. **Results.** In the group of children with idiopathic short stature, the proportion of the GG genotype is four times higher than in the control group. In children of the G/A heterozygotes, the risk of idiopathic short stature is significantly high (odds ratio (OR) = 6.00; 95% confidence interval (CI) 2.06–17.48; $p < 0.01$); in the G/G variant, it is high but not significant (OR = 4.54; 95%

CI 0.70–29.31; $p = 0.11$). Patients with the AA genotype were three times less than in the control group, indicating that the AA homozygotes have a threefold reduction in the risk of idiopathic short stature compared to an empirical risk. The frequency of the G allele in patients ($qG = 0.444$) is almost three times higher than in the group of healthy individuals ($qG = 0.152$), indicating that the carriage of the G allele of the rs1544410 *BsmI* polymorphic locus of the *VDR* gene is significantly associated with the risk of developing idiopathic short stature (OR = 4.46; 95% CI 3.60–5.51; $p < 0.001$). **Conclusions.** In children with the G/A and G/G genotypes, the risk of idiopathic short stature increases, and the presence of the A/A genotype is a protective polymorphism against idiopathic short stature. Carriage of the G allele of the rs1544410 *BsmI* polymorphic locus of the *VDR* gene is associated with the risk of idiopathic short stature, despite the almost perfect distribution of genotypes.

Keywords: idiopathic short stature; children; *BsmI* polymorphism in the vitamin D receptor gene; genotype distribution

УДК 577.125.3

Москва Х.А., Кіхтяк О.П.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Порівняльний аналіз рівнів тиреотропного гормону, глікованого гемоглобіну й показників ліпідного обміну в жінок Львівської і Київської областей

Резюме. Актуальність. Поширеність захворювань щитоподібної залози, зокрема ендемічного зоба й автоімунних захворювань, уже понад століття розглядається науковцями як причина зниження працездатності населення, а також впливає на когнітивні здібності наступних поколінь. Географічно Львівська область перебуває в ендемічній йододефіцитній зоні, у той час як Київська область зазнала негативного радіаційного впливу внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС). Оскільки обидва ці чинники впливають на стан тиреоїдної системи, дослідження рівнів гормонів щитоподібної залози в жінок вказаних областей дає можливість виявити ризики тиреоїдних патологій і сформулювати стратегію щодо їх профілактики. **Мета дослідження:** з'ясувати й проаналізувати рівні тиреотропного гормону, глікованого гемоглобіну й показників ліпідного обміну в жінок Львівської і Київської областей. **Матеріали та методи.** Обстежено 150 жінок, середній вік яких становив 48 ± 7 років. Умовами включення в дослідження були: відсутність цукрового діабету або лікування тиреоїдних патологій, а також інших тяжких захворювань. Обстеження проводили один раз протягом липня — серпня 2022 року. Визначали рівень тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ), антитіла до тиреоїдної пероксидази (АтТПО), глікований гемоглобін, загальний холестерин, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ). **Результати.** В обстежуваних жінок Київської області рівень ТТГ у середньому становив $2,21 \pm 0,30$ мМО/л, у той час як концентрація ТТГ в обстежуваних Львівської області була $2,42 \pm 0,17$ мМО/л ($p > 0,05$). Відзначено суттєву різницю між середніми значеннями АтТПО, у частини жінок виявлено наявність високих рівнів антитіл без проявів гіпотиреозу й клінічних скарг. Середні значення АтТПО у обстежених Київської області становили $81,21 \pm 19,41$ МО/мл, жінок Львівської області — $38,41 \pm 5,97$ МО/мл ($p < 0,05$). При аналізі вуглеводного обміну не було виявлено вірогідних відмінностей між рівнями глікованого гемоглобіну в обстежуваних жінок Київської і Львівської областей — $5,81 \pm 0,09$ % і $5,66 \pm 0,04$ % відповідно ($p > 0,05$). У частини жінок було виявлено незначне підвищення глікованого гемоглобіну — понад 5,6 %, що не досягало рівня 6,5 %. Дана група обстежуваних належить до категорії ризику розвитку цукрового діабету типу 2, цей стан позначається терміном «предіабет». Щодо ліпідного обміну нами відзначається відсутність вірогідних відмінностей у рівнях загального холестерину й ЛПНЩ. **Висновки.** Проведене спостереження виявило відмінності показників ТТГ, АтТПО у здорових жінок, які проживають у Львівській і Київській областях. Можемо припустити, що результати Львівщини відображають проблематику ендемічної зони західних областей України. У свою чергу, вірогідно вищі рівні АтТПО в мешканок Київщини, найімовірніше, є наслідком аварії на ЧАЕС, що до сьогодні здатна впливати на здоров'я населення цього регіону.

Ключові слова: йодний дефіцит; тиреотропний гормон; глікований гемоглобін; ліпідний обмін

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Москва Христина Андріївна, к.м.н., доцент кафедри ендокринології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: Khrysyina Moskva, PhD, Associate Professor at the Department of endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Йодний дефіцит і захворювання, що виникають унаслідок цього, на теренах Західної України вперше було описано в журналі «Буковина. Загальне краєзнавство» (Die Bukowina. Eine allgemeine Heimatkunde, Чернівці) ще в 1899 р. Згодом подібні спостереження з'явилися і в інших регіонах України зі зменшеним вмістом йоду в ґрунтах і воді — Львівській, Івано-Франківській, Закарпатській, Рівненській, Волинській та інших областях [1] (рис. 1).

Йодний дефіцит намагалися усунути різними способами, а згодом у 1986 році аварія на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) призвела до появи додаткового чинника ризику негативного впливу на роботу щитоподібної залози (ЩЗ). Виникла нова хвиля спостережень, та акцент зсувається на пошук і виявлення онкологічно небезпечних вузлів. У період після Чорнобильської катастрофи на державному рівні була запроваджена програма профілактичного вживання йоду серед дітей і школярів, яка згодом була припинена з різних політично-економічних причин, а відповідальність за вживання йоду було перекладено на самих українців [2].

На зламі 2019–2020 років у світі виникає нова загроза — виявлено вірус, що викликає COVID-19, і це започатковує нову хвилю досліджень і пошуку рішення щодо захворювань ЩЗ, адже в науковій літературі публікуються дані про його взаємозв'язок із захворюваннями ЩЗ [3].

Поширеність патології ЩЗ досить значна. Патологія ЩЗ станом на 01.01.2018 становить 46 % від загальної ендокринологічної захворюваності, зокрема, на вузловий зоб припадає 9,8 %, гіпотиреоз — 6,4 %, тиреоїдити — 5,9 %, тиреотоксикоз — 1,7 %, онкологію ЩЗ — 4,3 % [4]. Проте розподіл між статями не рівномірний, частка захворюваності серед жінок суттєво вища, ніж у чоловіків.

Останніми роками вплив гормонів ЩЗ на рівень інсуліну й ліпідів поглиблено вивчається. Встановлено, що гіпотиреоз є інсулінорезистентним станом і пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку дисліпідемії [5]. Інсулінорезистентність (ІР) і дисліпідемія є центральним патофізіологічним явищем, що лежить в основі метаболічного синдрому, основним серцево-судинним фактором ризику [6]. Точний механізм, що пов'язує гіпотиреоз з інсулінорезистентністю і дисліпідемією, до сьогодні залишається незрозумілим [7]. Субклінічний гіпотиреоз часто пов'язують з порушеннями ліпідного обміну й активності інсуліну [8, 9], але тривають суперечки щодо того, чи має місце ця асоціація при легкому субклінічному гіпотиреоїдному стані [10, 11].

Метою нашої роботи було визначити й проаналізувати рівні тиреотропного гормону, глікованого гемоглобіну і показників ліпідного обміну в жінок Львівської і Київської областей.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 150 жінок, які звернулися в клінічну лабораторію «Ескулаб» у Київській і Львівській областях для обстеження. Середній вік обстежених становив 48 ± 7 років. Умовами включення в дослідження були: добровільна згода пацієнта на участь в обстеженні, відсутність цукрового діабету чи лікування тиреоїдних патологій, а також інших тяжких захворювань.

Дослідження проводили в один етап протягом липня — серпня 2022 року. Визначали рівень тиреотропного гормону гіпофізу, антитіла до тиреопероксидази (АтТПО), глікований гемоглобін, показники ліпідного обміну, такі як загальний холестерин, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ).

Уміст глікованого гемоглобіну (HbA1c) визначали за допомогою Tosoh Automated Glycohemoglobin Analyzer HLC-723G8 методом рідинної хроматографії з катіонним непористим іонообмінником. Уміст загального

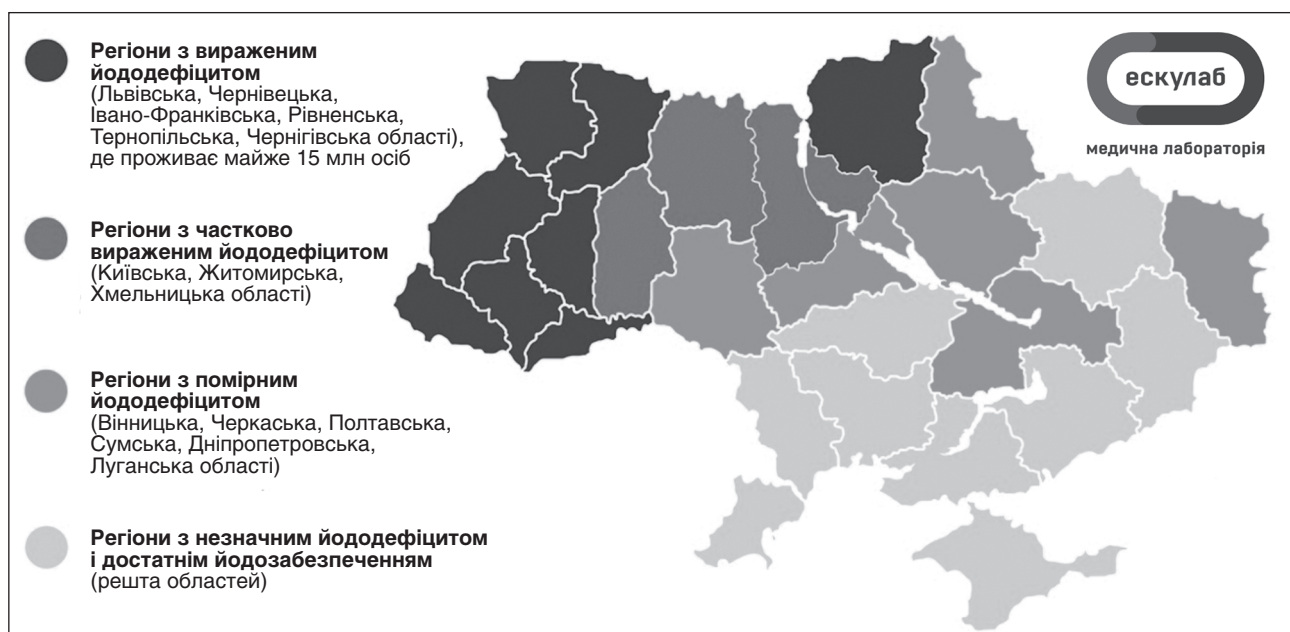


Рисунок 1. Картограма йодного дефіциту поділяє територію України на 4 зони

холестерину і ЛПНЩ визначали на біохімічному аналізаторі Roche Cobas INTEGRA 400 plus ензиматичним колориметричним і гомогенним ензиматичним колориметричним методом відповідно; ТТГ і АтТПО визначали хемілюмінесцентним методом на автоматичному аналізаторі Roche Cobas 6000.

Параметричні дані наведені як $M \pm m$, оскільки розподіл показників був нормальним. Статистична обробка даних проводилась варіаційно-статистичним методом за допомогою програмного забезпечення Excel (Microsoft Office, США) і Statistica 7.0 (Statsoft, США).

Результати

Як показано на рис. 2, в обстежуваних жінок Київської області рівень ТТГ у середньому становив $2,21 \pm 0,30$ мМО/л, у той час як концентрація ТТГ в обстежуваних Львівської області була $2,42 \pm 0,17$ мМО/л ($p > 0,05$). Вірогідної відмінності між рівнями даного показника в різних областях виявлено не було, проте результати жінок Львівської області були дещо вищими, що можемо пояснити приналежністю даного регіону до зони, ендемічної за дефіцитом йоду.

Відзначалася суттєва різниця між середніми значеннями АтТПО (рис. 3) у Київській і Львівській областях. Так, у частини жінок було виявлено наявність високих рівнів антитіл без проявів гіпотиреозу й клінічних скарг. Середнє значення АтТПО у обстежених Київської області становило $81,21 \pm 19,41$ МО/мл, жінок Львівської області — $38,41 \pm 5,97$ МО/мл ($p < 0,05$).

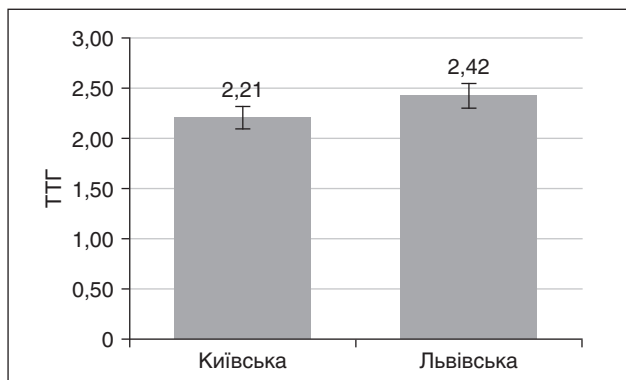


Рисунок 2. Рівні тиреотропного гормону в жінок Київської і Львівської областей

При аналізі вуглеводного обміну (рис. 4) не було виявлено вірогідних змін між рівнями HbA1c обстежуваних жінок Київської і Львівської областей — $5,81 \pm 0,09$ % і $5,66 \pm 0,04$ % відповідно ($p > 0,05$). У частини жінок було виявлено незначне підвищення HbA1c — понад 5,6 %, що не досягало рівня 6,5 %. Ця група обстежених належить до категорії ризику розвитку цукрового діабету типу 2, цей стан позначається терміном «предіабет». Усім пацієнтам з такими характерними відхиленнями було рекомендовано звернутися до ендокринолога для дообстеження.

Щодо ліпідного обміну нами відзначалася відсутність вірогідних відмінностей рівня загального холес-

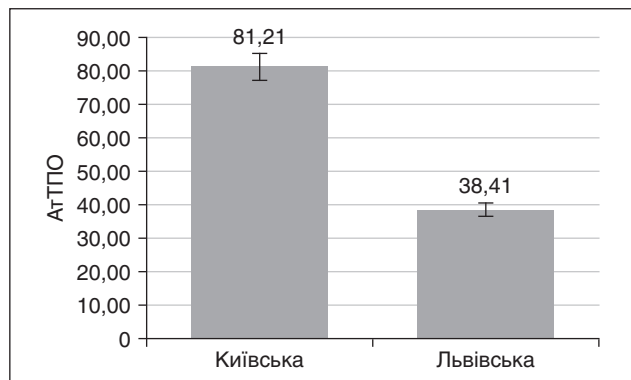


Рисунок 3. Рівні антитіл до тиреопероксидази в жінок Київської і Львівської областей

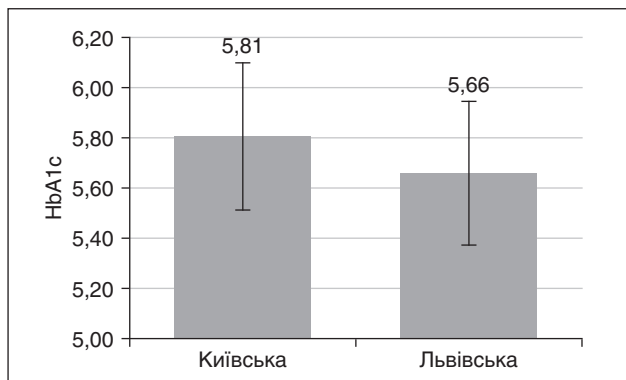


Рисунок 4. Рівні глікованого гемоглобіну в жінок Київської і Львівської областей

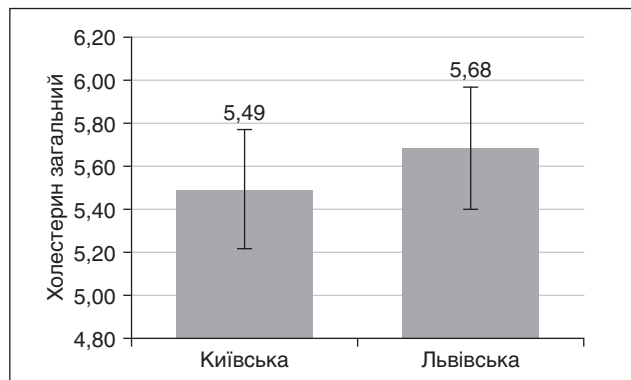


Рисунок 5. Рівні загального холестерину в жінок Київської і Львівської областей

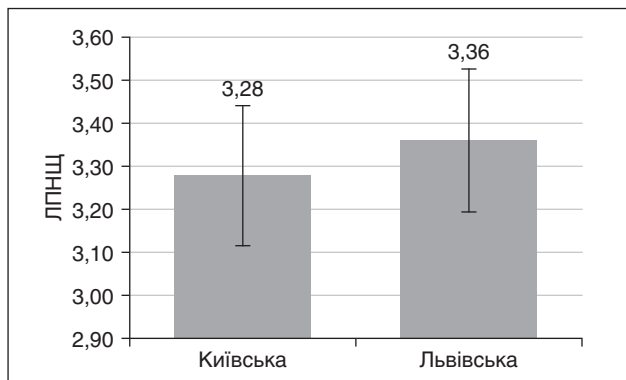


Рисунок 6. Рівні ліпопротеїнів низької щільності в жінок Київської і Львівської областей

Таблиця 1. Рівні досліджуваних показників залежно від місця проживання (n = 150)

Показник	Референтні значення	Київська область	Львівська область
ТТГ, мМО/л	0,27–4,2	2,21 ± 0,30	2,42 ± 0,17
АтТПО, МО/мл	< 34	81,21 ± 19,41	38,41 ± 5,97*
HbA1c, %	4,8–5,6	5,81 ± 0,09	5,66 ± 0,04
Загальний холестерин, ммоль/л	< 5,2	5,49 ± 0,22	5,68 ± 0,10
ЛПНЩ, ммоль/л	< 2,59	3,28 ± 0,19	3,36 ± 0,09

Примітки: * — вірогідна різниця порівняно з показниками Київської області (p < 0,05).

терину. У жінок Київської області середнє значення становило 5,49 ± 0,22 ммоль/л, у той час як в обстежених Львівської області середній рівень загального холестерину був дещо вищим і становив 5,68 ± 0,10 ммоль/л (p > 0,05), що відображено на рис. 5. Також виявлено вищі рівні ЛПНЩ у мешканок Львівщини без вірогідної різниці порівняно з результатами жінок Київської області — 3,36 ± 0,09 ммоль/л і 3,28 ± 0,19 ммоль/л відповідно (p > 0,05)

Зведені результати нашого дослідження подано в табл. 1, вони відображають відмінності показників і вплив середовища на їх рівні залежно від регіону проживання обстежуваних жінок.

Обговорення

Поширеність захворювань ЩЗ, зокрема ендемічного зоба й автоімунних захворювань, уже понад століття розглядається науковцями як причина зниження працездатності населення, а також впливає на когнітивну здатність наступних поколінь. Географічно Львівська область перебуває в ендемічній йододефіцитній зоні, у той час як Київська область зазнала негативного радіаційного впливу внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції. Оскільки обидва ці чинники впливають на стан тиреоїдної системи, дослідження рівнів гормонів щитоподібної залози серед жінок вказаних областей дає можливість виявити ризики тиреоїдних патологій і сформува ти стратегію щодо їх профілактики.

Отримані результати можемо пов’язати з більшим ураженням мешканців Київської області радіаційними випарами після аварії на Чорнобильській АЕС 1986 року. Вони збігаються з даними, наведеними в літературі, і корелюють зі зростанням частоти автоімунних захворювань щитоподібної залози на теренах, уражених радіоактивним йодом, що є пізнім наслідком радіаційного ураження [12].

Дещо вищі рівні загального холестерину й ліпопротеїнів низької щільності в жінок Львівської області корелюють з трохи вищими рівнями ТТГ, і хоча вірогідного зв’язку виявлено не було, отримані результати підтверджують думку про зв’язок ліпідного профілю і тиреоїдної панелі.

Висновки

Проведене дослідження допомогло виявити відмінності показників ТТГ, АтТПО в здорових жінок, які проживають у Львівській і Київській областях. Мо-

жемо припустити, що результати Львівщини відбивають проблематику ендемічної зони західних областей України. У свою чергу, вірогідно вищі рівні АтТПО у мешканок Київщини — це відгомін аварії на Чорнобильській атомній станції 1986 р., що до сьогодні здатна впливати на здоров’я населення цього регіону. Вважаємо, що проведення скринінгових досліджень ширшого кола населення допоможе виявити відхилення вуглеводного обміну і патології щитоподібної залози на етапах, коли можна допомогти пацієнту контролювати перебіг захворювання.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Дослідження проведено за сприяння лабораторії «Ескулаб».

Список літератури

1. Mamenko M.E. Iodine deficiency in the world and in Ukraine: current state of the problem. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2020. 7(111). 40-46. doi 10.15574/SP.2020.111.40.

2. Tronko M., Mabuchi K., Bogdanova T., Hatch M., Likhtarev I., Bouville A. et al. Thyroid cancer in Ukraine after the Chernobyl accident (in the framework of the Ukraine-US Thyroid Project). *J. Radiol Prot.* 2012 Mar. 32(1). 65-9. doi: 10.1088/0952-4746/32/1/N65. Epub 2012 Mar 6. PMID: 22394669; PMCID: PMC3902783.

3. Pankiv V., Pashkovska N., Pankiv I., Maslyanko V., Tsaryk I. Pathophysiological and clinical aspects of interaction between coronavirus disease 2019 and thyroid. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021. 17(4). 329-333. https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.4.2021.237348.

4. Чукур О.О. Динаміка захворюваності й поширеності патології щитоподібної залози серед дорослого населення України. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров’я України*. 2019. 4. 19-25. https://doi.org/10.11603/1681-2786.2018.4.10020.

5. Srivastava S., Mathur G., Chauhan G., Kapoor P., Bhaskar P., Jain G. et al. Impact of Thyroid Dysfunction on Insulin Resistance: A Study from a Tertiary Care Center in India. *J. Assoc. Physicians India*. 2021 Feb. 69(2). 49-53. PMID: 33527811.

6. Moran C., McEniery C.M., Schoenmakers N., Mitchell C., Sleight A., Watson L., Lyons G. et al. Dyslipidemia, Insulin Resistance, Ectopic Lipid Accumulation, and Vascular Function in Resistance to Thyroid Hormone β. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021 Apr 23. 106(5). e2005-e2014. doi: 10.1210/clinem/dgab002. PMID: 33524107; PMCID: PMC8063262.

7. Liu H., Peng D. Update on dyslipidemia in hypothyroidism: the mechanism of dyslipidemia in hypothyroidism. *Endocr. Connect.* 2022 Feb 7. 11(2). e210002. doi: 10.1530/EC-21-0002. PMID: 35015703; PMCID: PMC8859969.
8. Hussain A., Elmahdawi A.M., Elzeraidi N.E., Nouh F., Al-gathafi K. The Effects of Dyslipidemia in Subclinical Hypothyroidism. *Cureus.* 2019 Nov 16. 11(11). e6173. doi: 10.7759/cureus.6173. PMID: 31890380; PMCID: PMC6913946.
9. Kara O. Influence of subclinical hypothyroidism on metabolic parameters in obese children and adolescents. *Clin. Exp. Pediatr.* 2020 Mar. 63(3). 110-114. doi: 10.3345/cep.2019.01536. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32164046; PMCID: PMC7073379.
10. Rastgooye Haghi A., Solhjo M., Tavakoli M.H. Correlation Between Subclinical Hypothyroidism and Dyslipidemia. *Iran J. Pathol.*

2017 Spring. 12(2). 106-111. Epub 2017 Apr 1. PMID: 29515631; PMCID: PMC5831065.

11. B U.U., Mn S., Km S., Prashant A., Doddamani P., Sv S. Effect of insulin resistance in assessing the clinical outcome of clinical and subclinical hypothyroid patients. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015 Feb. 9(2). OC01-4. doi: 10.7860/JCDR/2015/9754.5513. Epub 2015 Feb 1. PMID: 25859477; PMCID: PMC4378759.

12. Nagayama Y. Radiation-related thyroid autoimmunity and dysfunction. *Journal of Radiation Research.* 2017. 59(2). 98-107. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrx054>.

Отримано/Received 04.01.2023

Рецензовано/Revised 31.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 06.02.2023 ■

Information about authors

Khrysyina Moskva, PhD, Associate Professor at the Department of endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3366-1975>
Olesya Kikhtyak, MD, PhD, Professor at the Department of endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1261-1939>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The research was carried out with the support of the "Esculab" laboratory.

Kh.A. Moskva, O.P. Kikhtyak

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Comparative analysis of the levels of thyroid-stimulating hormone, glycated hemoglobin and indicators of lipid metabolism in women of Lviv and Kyiv regions

Abstract. Background. The prevalence of thyroid diseases, including endemic goiter and autoimmune disorders, has been considered by scientists for more than a century as a cause for reducing the working capacity of the population and also affects the cognitive ability of future generations. Geographically, Lviv region is in an endemic iodine deficiency zone, while Kyiv region suffered negative radiation exposure as a result of the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. Since both factors affect the state of the thyroid system, the study on the levels of thyroid hormones among women in the specified areas makes it possible to identify the risks of thyroid pathologies and to develop a strategy for their prevention. The purpose of the study: to find out and analyze the levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), glycated hemoglobin and indicators of lipid metabolism in women of Lviv and Kyiv regions. **Materials and methods.** One hundred and fifty women were examined, their average age was 48 ± 7 years. The criterion for inclusion in the study were: absence of diabetes or treatment for thyroid pathologies, as well as other serious diseases. The survey was conducted once, in July-August 2022. The level of pituitary TSH, antibodies to thyroid peroxidase (TPO-Ab), glycated hemoglobin, total cholesterol, low-density lipoprotein was evaluated. **Results.** In examined women of the Kyiv region, the average TSH was 2.21 ± 0.30 mIU/l, while in those from the Lviv region it was within 2.42 ± 0.17 mIU/l ($p > 0.05$). A significant difference was

found between the average values of TPO-Ab, some women had high levels of antibodies without manifestations of hypothyroidism and clinical complaints. The average value of TPO-Ab in patients from the Kyiv region was 81.21 ± 19.41 IU/ml and in women from the Lviv region it was 38.41 ± 5.97 IU/ml ($p < 0.05$). When analyzing carbohydrate metabolism, no significant changes were found between the levels of glycated hemoglobin in the examined women of Kyiv and Lviv regions, 5.81 ± 0.09 % and 5.66 ± 0.04 %, respectively ($p > 0.05$). Some women showed a slight increase in glycated hemoglobin over 5.6 %, which did not reach the level of 6.5 %. This group of examinees were at risk of developing type 2 diabetes and is characterized by the term "prediabetes". Regarding lipid metabolism, we found no significant changes in the level of total cholesterol and low-density lipoprotein. **Conclusions.** The conducted observation revealed differences in TSH, TPO-Ab indicators in healthy women living in Lviv and Kyiv regions. We can assume that the obtained results of Lviv region reflect the problems of the endemic zone of the Western regions of Ukraine. In turn, significantly higher levels of TPO-Ab among residents of Kyiv region are most likely a consequence of the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant, which can still affect the health of the population of this region.

Keywords: iodine deficiency; thyroid-stimulating hormone; glycated hemoglobin; lipid metabolism

O.A. Goncharova^{1,2}, V.M. Dubovik², E.I. Plekhova², M.E. Sazonov²
¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Association of hypercalcemia with biochemical parameters in patients with endocrine disorders

Abstract. Background. Although today primary hyperparathyroidism and cancers are considered the main factors of hypercalcemia (HC), the latter is quite often detected in various endocrinopathies. According to modern data, ionized calcium (Ca^{2+}) is an intracellular mediator in the functioning of enzymes and hormones. All this determines the importance of finding out the features of the associations between HC and biochemical indicators in various endocrine disorders, which was the purpose of this study. **Materials and methods.** Retrospectively, according to the medical histories of 537 patients with detected HC, who were treated at the endocrinology clinic of the V. Danilevsky Institute for the Endocrine Pathology Problems in 2020–2021, we have analyzed the features of correlations between HC (by the content of Ca^{2+}) and the levels of phosphorus (P), total protein (TP), aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) in various endocrine pathologies. **Results.** A significant difference between the spectrum and degree of probability of associations was found even within the limits of one type of pathological conditions. In the group with hypothyroidism, there was an inverse correlation of HC with P ($p < 0.01$) and a highly probable correlation with AST ($p < 0.001$). At the same time, a direct association with P ($p < 0.01$) and an inverse correlation with TP ($p < 0.001$), AST ($p < 0.001$) and ALT ($p < 0.01$) was revealed in case of Graves' disease. The following data were obtained for tumors of endocrine organs: nontoxic multinodular goiter — direct with P ($p < 0.001$) and inverse with TP ($p < 0.001$) and ALT ($p < 0.01$); thyroid cancer — direct correlation with P ($p < 0.01$) and inverse highly probable with TP ($p < 0.001$) and ALT ($p < 0.001$); nodular pathology of the adrenal glands — direct correlation with TP ($p < 0.01$) and inverse with AST ($p < 0.01$) and ALT ($p < 0.001$). In diabetes mellitus, only an inverse correlation with P was found ($p < 0.01$). There was an inverse correlation with P ($p < 0.01$) and TP ($p < 0.001$), and a direct one with ALT ($p < 0.001$) in primary hyperparathyroidism. **Conclusions.** Metabolic disorders in the presence of hypercalcemia in patients with various endocrine pathologies have their own characteristics. The nature of revealed correlations between ionized calcium and biochemical parameters in terms of various endocrine diseases must be taken into account when developing a therapeutic strategy for patients with hypercalcemia.

Keywords: hypercalcemia; hypothyroidism; Graves' disease; thyroid cancer; nodular thyroid pathology; primary hyperparathyroidism; aspartate aminotransferase; alanine aminotransferase

Introduction

The pathogenesis of the disorders of calcium metabolism is not fully understood [1]. Calcium is the most abundant cation found in the human body and plays an integral role in neural transmission, enzyme activity, myocardial function, coagulation, and other cellular functions [2]. Most of the calcium is found in the bones as calcium phosphate while a small percentage is found in the cells and extracellular fluids.

In the serum, about 45 % of calcium is bound to proteins, 45 % exists as free or ionized calcium that is the active form, while 10 % is bound to anions [3].

Systemic acidosis decreases calcium binding to albumin increasing serum levels while alkalosis causes the opposite effect. Serum calcium concentrations are highest in neonates and infants, decrease during childhood and adolescence, and stabilize at adult values by 17 years of age [4, 5].

The main cause of hypercalcemia is an excess parathyroid hormone (PTH). PTH-mediated causes include adenoma/hyperplasia of the gland, familial hypocalciuric hypercalcemia, and multiple endocrine neoplasia syndromes (type 1, 2A). Familial hypocalciuric hypercalcemia is an autosomal dominant condition due to an inactivating mutation in the calcium-sensing receptor gene [6].

At the same time, endocrine diseases are also associated with hypercalcemia [7]. Based on the fact that hyperparathyroidism (HPT) is an endocrine disease, and oncopathology can also be localized in the endocrine glands, it can be assumed that it is endocrine pathology that is the main cause of hypercalcemia.

Taking into account the peculiarities of the pathogenesis of various endocrine disorders, the question arises whether there are differences in the associative relationships between hypercalcemia and biochemical parameters in patients with endocrine disorders. To date, it is known that ionized calcium (Ca^{2+}) serves as an intracellular mediator in the action of enzymes and hormones, which is of great importance. There is an opinion that Ca^{2+} rather than total calcium is the preferred indicator of its status [8, 9]. A significant role of Ca^{2+} as a mediator of the action of such hormones as vasopressin, angiotensin II, aldosterone, adrenaline, glucagon, cholecystokinin, serotonin has been established [3, 10, 11]. There are works on correlations of hypo- or hypercalcemia with alkalosis/acidosis, levels of phosphorus, and total protein [4, 12].

Establishment of the specific features of the profile of associations between hypercalcemia and biochemical markers in various endocrine disorders can correct the therapeutic strategy for monitoring such patients.

The **purpose** of this study was to establish the features of biochemical parameters in the development of hypercalcemia in patients with endocrine disorders.

Materials and methods

We identified hypercalcemia in 537 patients with various endocrine disorders in the endocrinological clinic of the V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems during 2020–2021. The associative relationships of hypercalcemia with the levels of phosphorus (P), total protein (TP), aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) were studied.

Serum levels of total Ca and P were studied to assess the calcium-phosphorus metabolism by colorimetric method using kits from the company Spainlab (Ukraine) (for Ca) and Filisit diagnostics (for P). The level of ALT and AST was assessed by the kinetic method on a LabLine biochemical analyzer using Spainlab kits (Ukraine). TP was determined by the colorimetric method with a biochemical semi-automatic analyzer on a Solar PM 2111 photometer using a kit for determining total protein NVL Spainlab (Ukraine).

The features of associative links in various endocrine pathologies are analyzed.

Statistical analysis included an assessment of the normality of the distribution of the variables under study using the Kolmogorov-Smirnov test, the calculation of the main statistical parameters (mean value and its error). To study the relationship between the indicators, we used the method of correlation analysis with the determination of the correlation coefficient (r) and the establishment of its significance by the t-test with a 95% level of reliability ($p < 0.05$).

Table 1. Correlation of serum calcium levels and biochemical parameters in case of thyroid dysfunction

Diagnosis	n	Ca, mmol/l	Ca^{2+} , mmol/l	P, mmol/l	TP, g/l	AST, IU/l	ALT, IU/l
Hypothyroidism	57	$M \pm m$	2.66 ± 0.02	1.15 ± 0.01	1.14 ± 0.05	72.30 ± 0.75	27.81 ± 2.38
		r	0.880687	–	–0.33709	–	–0.44173
		p	< 0.001	–	< 0.01	–	< 0.001
Graves' disease	42	$M \pm m$	2.68 ± 0.03	1.15 ± 0.02	1.16 ± 0.06	73.09 ± 2.04	25.48 ± 9.67
		r	0.445118	–	0.329618	–0.75731	–0.59594
		p	< 0.001	–	< 0.01	< 0.001	< 0.001

Table 2. Correlation of blood calcium level and some biochemical parameters in tumor processes in endocrine organs

Diagnosis	n	Ca, mmol/l	Ca^{2+} , mmol/l	P, mmol/l	TP, g/l	AST, IU/l	ALT, IU/l
NMG	158	$M \pm m$	2.68 ± 0.01	1.15 ± 0.01	1.09 ± 0.04	74.00 ± 0.75	35.95 ± 6.05
		r	0.365033	–	0.339	–0.43243	0.218999
		p	< 0.01	–	< 0.01	< 0.001	< 0.001
Thyroid cancer	68	$M \pm m$	2.70 ± 0.02	1.15 ± 0.01	1.13 ± 0.07	73.00 ± 1.59	27.15 ± 9.65
		r	0.888011	–	–0.50305	–	–1.0
		p	< 0.001	–	< 0.001	–	< 0.001
Formations in the adrenal glands	15	$M \pm m$	2.67 ± 0.04	1.21 ± 0.01	1.14 ± 0.09	68.71 ± 0.96	46.49 ± 18.92
		r	0.940809	–	–	0.536311	–0.35116
		p	< 0.001	–	–	< 0.001	< 0.01

The Ethics Commission of V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine considered and approved the design of the study, information for the patient, and the form of the informed consent to participate in the study (protocol 4/2020).

Results

Depending on pathology of the endocrine glands, the patients were divided into subgroups: with thyroid dysfunction (hypothyroidism and Graves’ disease); tumor processes in the endocrine organs (nontoxic multinodular goiter (NMG), thyroid cancer (TC), adrenal adenomas); primary hyperparathyroidism and diabetes mellitus.

Analyzing the correlations of hypercalcemia in terms of the Ca^{2+} level with the studied set of biochemical parameters, one should note significant differences between the spectra and the degree of significance of associations even within the same class of diseases. The results are presented in Tables 1–3.

Thus, in groups of patients with thyroid dysfunction in hypothyroidism there was a negative correlation of Ca^{2+} with P ($p < 0.01$) and a highly significant correlation with AST ($p < 0.001$). At the same time, in Graves’ disease there was a direct correlation with P ($p < 0.01$) and an inverse correlation with TP ($p < 0.001$), AST ($p < 0.001$) and ALT ($p < 0.01$).

In groups of patients with tumor lesions of the endocrine organs, each of the considered pathologies had its own characteristics. Nodular pathology of the thyroid gland was characterized by the presence of a direct correlation with P ($p < 0.01$), an inverse highly significant correlation of HC with TP ($p < 0.001$) and ALT ($p < 0.001$). At the same time, a highly significant negative correlation with P ($p < 0.001$), AST ($p < 0.001$) and ALT ($p < 0.001$) was determined in thyroid cancer. In case of nodular pathology of the adrenal glands, there was a direct correlation with TP ($p < 0.001$), an inverse correlation with AST ($p < 0.01$) and a closer correlation with ALT.

In DM, only an inverse correlation with P ($p < 0.01$) was revealed, while in PHPT, it was inverse with TP ($p < 0.01$) and direct with ALT ($p < 0.01$).

Discussion

Today, parathormone-dependent hypercalcemia, which is the most common variant, and parathormone-independent hypercalcemia, mainly due to malignant tumors, are distinguished [7]. At the same time, endocrine pathology is also often accompanied by HC, which is characterized by certain features of correlations with biochemical parameters.

The data obtained by us regarding the spectrum of associative relationships between HC and a number of biochemical markers in various pathologies of the endocrine organs provide an opportunity to obtain additional information regarding the pathogenesis of the considered pathologies. Its importance is associated with the significant role of Ca^{2+} as a mediator of hormone action. It is known that a complex cascade of reactions involving Ca^{2+} and enzymes controlled by it mediates the physiological action of hormones on cells [13, 14]. It has been established that an increased concentration of Ca^{2+} is accompanied by a different spectrum and direction of associative relationships with the studied biochemical parameters against the background of hyper- and hypothyroidism. In groups of patients with tumor lesions of the endocrine organs, each of the considered pathologies had its own characteristics. Nodular pathology of the thyroid gland was characterized by the presence of an inverse highly significant correlation of HC with TP and with ALT ($p < 0.001$). At the same time, in thyroid cancer, a highly significant inverse correlation with P, AST and ALT was determined ($p < 0.001$). In nodular pathology of the adrenal glands, there was a direct correlation with TP ($p < 0.001$) and an inverse correlation with AST ($p < 0.01$) and a closer correlation with ALT ($p < 0.001$).

The diagnostic value of increasing the levels of AST and ALT in various pathologies is today an urgent problem in terms of interpreting the results. Far from all patients, it is associated with liver pathology, and is often detected with obstruction and cardiac pathology [15, 16]. There is evidence that hyperthyroidism and insulin resistance may be independent causes of an increase in the activity of serum liver enzymes or the development of hepatocyte fibrosis [17, 18]. AST and ALT are two important metabolic links between carbohydrate and protein metabolism [18, 19]. Their activity is relevant for cells with high metabolic activity. It is known that an increase in AST is largely associated with the risk of cardiovascular disease, and ALT tends to more accurately characterize the state of the liver. In the studies conducted, HC significantly correlated with AST in all the considered pathologies, except for NMG, and ALT, except for hypothyroidism. A number of indicators identified during the study deserve special attention: — the absence of significant correlations between HC and the level of P in tumor processes in the adrenal glands; the absence of significant correlations in patients with diabetes between an increase in Ca^{2+} and TP, as well as AST and ALT; the predominance of ALT levels compared with AST in NMG and thyroid cancer; a more pronounced increase in AST and ALT in benign thyroid nodular pathology and adrenal glands.

Table 3. Correlation of blood calcium levels and some biochemical parameters in DM and PHPT

Diagnosis	n	Ca, mmol/l	Ca^{2+} , mmol/l	P, mmol/l	TP, g/l	AST, IU/l	ALT, IU/l
Diabetes mellitus	128	M ± m	2.67 ± 0.01	1.19 ± 0.04	1.12 ± 0.02	72.85 ± 0.51	29.39 ± 1.48
		r	–	–	–0.33565	–	–
		p	–	–	< 0.01	–	–
PHPT	69	M ± m	2.97 ± 0.06	1.27 ± 0.03	0.94 ± 0.04	72.96 ± 0.79	26.89 ± 3.84
		r	0.812618	–	–0.442	–0.47193	–
		p	< 0.001	–	< 0.01	< 0.001	< 0.001

The results obtained make it possible to specify the features of the pathology of each of the considered pathologies of the endocrine glands, as well as to provide a differentiated approach to monitoring patients with HC against the background of various endocrine pathologies.

Conclusions

1. Disorders of metabolic processes in the presence of hypercalcemia in patients with various endocrine disorders have some features with a different nature of endocrinopathies.
2. The nature of the established features of the association of hypercalcemia with biochemical parameters should be taken into account when choosing a therapeutic strategy.

References

1. Podgórska B., Wielogórska-Partyka M., Godzień J., Siemińska J., Ciborowski M. et al. Applications of Metabolomics in Calcium Metabolism Disorders in Humans. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Sep 8. 23(18). 10407. doi: 10.3390/ijms231810407.
2. Walker M.D., Shane E. Hypercalcemia: A Review. *JAMA.* 2022 Oct 25. 328(16). 1624–1636. doi: 10.1001/jama.2022.18331.
3. Chou C.W., Fang W.H., Chen Y.Y., Wang C.C., Kao T.W., Wu C.J., Chen W.L. Association between Serum Calcium and Risk of Cardiometabolic Disease among Community-dwelling Adults in Taiwan. *Sci. Rep.* 2020 Feb 21. 10(1). 3192. doi: 10.1038/s41598-020-60209-w.
4. Asonitis N., Angelousi A., Zafeiris C., Lambrou G.I., Dontas I., Kassi E. Diagnosis, Pathophysiology and Management of Hypercalcemia in Malignancy: A Review of the Literature. *Horm. Metab. Res.* 2019. 51(12). 770–778. doi: 10.1055/a-1049-0647.
5. Hamroun A., Pekar J.D., Lionet A., Ghulam A., Maboudou P., Mercier A., Brousseau T. et al. Ionized calcium: analytical challenges and clinical relevance. *J. of Laboratory and Precision Medicine.* 2020. 5. doi: 10.21037/jlpm-20-60.
6. Khoury N., Carmichael K.A. Evaluation and therapy of hypercalcemia. *Mo Med.* 2011. 108(2). 99–103.
7. Goltzman D. Nonparathyroid Hypercalcemia. *Front. Horm. Res.* 2019. 51. 77–90. doi: 10.1159/000491040.
8. Thongprayoon C., Cheungpasitporn W., Chewcharat A., Mao M.A., Thirunavukkarasu S., Kashani K.B. Hospital mortality and long-term mortality among hospitalized patients with various admission serum ionized calcium levels. *Postgrad. Med.* 2020. 132(4). 385–390. doi: 10.1080/00325481.2020.1728980.
9. Buege M.J., Do B., Lee H.C., Weber D.M., Horowitz S.B., Feng L., Qing Y., Shank B.R. Corrected calcium versus ionized calcium measurements for identifying hypercalcemia in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat. Res. Commun.* 2019. 21. 100159. doi: 10.1016/j.ctarc.2019.100159.
10. Villa-Etchegoyen C., Lombarte M., Matamoros N., Belizán J.M., Cormick G. Mechanisms Involved in the Relationship between Low Calcium Intake and High Blood Pressure. *Nutrients.* 2019. 11(5). 1112. doi: 10.3390/nu11051112.
11. Conceição E.P., Carvalho J.C., Manhães A.C., Guarda D.S., Figueiredo M.S. et al. Effect of Early Overfeeding on Palatable Food Preference and Brain Dopaminergic Reward System at Adulthood: Role of Calcium Supplementation. *J. Neuroendocrinol.* 2016. 28(5). doi: 10.1111/jne.12380.
12. Karachentsev Y., Sazonov M., Khaziev V., Dubovik V., Goncharova O., Gopkalova I. Diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism (20 years of own experience and literature review). *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2021. 17(5). 377–384. doi: 10.22141/2224-0721.17.5.2021.241515.
13. Simonsen J.K., Rejnmark L. Endocrine Disorders with Parathyroid Hormone-Independent Hypercalcemia. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2021. 50(4). 711–720. doi: 10.1016/j.ecl.2021.07.002.
14. Stewart T.A., Davis F.M. An element for development: calcium signaling in mammalian reproduction and development. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.* 2019. 1866(7). 1230–1238. doi: 10.1016/j.bbamcr.2019.02.016.
15. Mastali V.P., Hoseini R., Azizi M. The short-term effect of vitamin D supplementation on the response to muscle and liver damages indices by exhaustive aerobic exercise in untrained men: a quasi-experimental study. *BMC Sports Sci. Med. Rehabil.* 2022. 14. 7. doi: 10.1186/s13102-022-00398-1.
16. Zoppini G., Cacciatori V., Negri C., Stoico V., Lippi G., Targher G., Bonora E. The aspartate aminotransferase-to-alanine aminotransferase ratio predicts all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore).* 2016. 95(43). e4821. doi: 10.1097/MD.00000000000004821.
17. Walker M.D., Shane E. Hypercalcemia: A Review. *JAMA.* 2022. 328(16). 1624–1636. doi: 10.1001/jama.2022.18331.
18. Pankiv V. Hyperparathyroidism: diagnosis, clinical signs and symptoms, modern approaches to treatment. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2013. 49. 87–98 (in Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.1.49.2013.84058.
19. Botros M., Sikaris K.A. The De Ritis ratio: the test of time. *Clin. Biochem. Rev.* 2013. 34(3). 117–30.

Received 21.12.2022

Revised 25.01.2023

Accepted 01.02.2023 ■

Information about authors

O. Goncharova, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Senior Research Fellow at the Department of Surgery, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5864-5686>
V. Dubovik, PhD, Leading Research Fellow at the Department of Surgery, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4260-6070>
E. Plekhova, MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow at the Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3158-506X>
M. Sazonov, Research Fellow at the Department of Surgery, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9354-0561>

Conflicts of interests. Authors declares the absence of any conflicts of interests and their financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work was carried out as part of the research project "Development of methodological approaches to the screening, diagnosis and management of primary hyperparathyroidism for various parts of the health care system" (registration number 0120U103421).

Authors' contribution. O.A. Goncharova — search and analysis of literary sources by topic, analysis and design of research results, substantiation of conclusions; V.M. Dubovik — data collection, participation in the analysis of literary sources; E.I. Plekhova — analysis of literary sources; M.E. Sazonov — data collection.

Гончарова О.А.^{1,2}, Дубовик В.М.², Плехова О.І.², Сазонов М.Є.²

¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

² ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

Зв'язок між гіперкальціємією та біохімічними показниками в пацієнтів з ендокринними захворюваннями

Резюме. Актуальність. Хоча зараз головними чинниками гіперкальціємії (ГК) вважають первинний гіперпаратиреоз й онкопатологію, ГК досить часто виявляють і при різних ендокринопатіях. За сучасними даними, іонізований кальцій (Ca^{2+}) є внутрішньоклітинним посередником у функціонуванні ферментів і гормонів. Усе це обумовлює важливість з'ясування особливостей кореляції ГК із біохімічними показниками при різних патологіях ендокринних органів, що і стало метою цього дослідження. **Матеріали та методи.** Ретроспективно за даними історій хвороби 537 пацієнтів із виявленою ГК, які перебували в ендокринологічній клініці Інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського у 2020–2021 рр., проаналізовано особливості кореляції між ГК (за вмістом Ca^{2+}) і рівнями фосфору (Р), загального білка (ЗБ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) й аланінамінотрансферази (АлАТ) при різних ендокринних патологіях. **Результати.** Установлено суттєву різницю між спектром і ступенем достовірності зв'язків навіть у межах одного патологічного стану. У групі хворих на гіпотиреоз відзначалася зворотна кореляція ГК із Р ($p < 0,01$) і високостовірною — з АсАТ ($p < 0,001$). Водночас при хворобі Грейвса спостерігалася пряма асоціація з Р

($p < 0,01$) і зворотна — із ЗБ ($p < 0,001$), АсАТ ($p < 0,001$) і АлАТ ($p < 0,01$). При пухлинах ендокринних органів отримано наступні дані: багатовузловий нетоксичний зоб — пряма кореляція з Р ($p < 0,001$) і зворотна із ЗБ ($p < 0,001$) і АлАТ ($p < 0,01$); рак щитоподібної залози — пряма кореляція з Р ($p < 0,01$) і зворотна високостовірною із ЗБ ($p < 0,001$) і АлАТ ($p < 0,001$); вузлова патологія надниркових залоз — пряма кореляція із ЗБ ($p < 0,01$) і зворотна — з АсАТ ($p < 0,01$) і АлАТ ($p < 0,001$). При цукровому діабеті встановлено тільки зворотну кореляцію з Р ($p < 0,01$), а при первинному гіперпаратиреозі — зворотну з Р ($p < 0,01$) та ЗБ ($p < 0,001$) і пряму — з АлАТ ($p < 0,001$). **Висновки.** Порушення метаболічних процесів за наявності ГК у хворих із різною патологією ендокринних органів мають свої особливості. Характер установлених зв'язків між Ca^{2+} і біохімічними параметрами щодо різної ендокринної патології необхідно враховувати при розробці терапевтичної стратегії у хворих із гіперкальціємією.

Ключові слова: гіперкальціємія; гіпотиреоз; хвороба Грейвса; рак щитоподібної залози; вузлова патологія щитоподібної залози; первинний гіперпаратиреоз; аспартатамінотрансфераза; аланінамінотрансфераза

T.V. Sorokman, S.V. Sokolnyk, N.O. Popeluk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Family behavioral treatment for school-aged children obesity

Abstract. Background. Obesity affects 27–34 % of children and is considered a major public health problem. As more and more children suffer from overweight, health professionals need to find effective methods of obesity prevention and treatment. The purpose was to evaluate the effectiveness of family behavioral therapy in the treatment of obese children. **Materials and methods.** For one year, 57 obese patients aged 7–12 years were under observation, they were randomly divided into 2 groups: a treatment group of 34 children (I) and a comparison group of 23 people (II). Group I children participated in the family behavioral treatment program, which included hypocaloric nutrition, control over the family environment, and dosed, controlled physical activity. The blood lipid spectrum was studied by the level of total cholesterol (TCh), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-Ch) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-Ch). **Results.** In obese children, both systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were elevated (mean of 125.9 ± 0.9 mm Hg and 66.9 ± 1.2 mm Hg, respectively), an increase in the concentration of TCh, TG, and LDL-Ch was detected. One year after family behavioral therapy, body mass index in obese children decreased from 26.8 to 25.1 kg/m², changes in SBP and DBP were statistically significant between groups (group I: SBP before was 124.9 ± 0.8 mm Hg, after — 118.9 ± 0.9 mm Hg, $p < 0.05$; DBP was 65.7 ± 1.2 mm Hg and 62.1 ± 1.0 mm Hg, respectively, $p < 0.05$; group II: SBP before the program was 125.1 ± 0.7 mm Hg, after — 126.9 ± 0.8 mm Hg, $p > 0.05$, DBP was 66.6 ± 1.1 mm Hg and 67.7 ± 1.2 mm Hg, respectively, $p > 0.05$), and there were also significant changes in blood lipids: the level of cholesterol decreased by 0.87 times, TG — by 0.94 times, with a tendency to LDL-Ch decrease and HDL-Ch increase. **Conclusions.** Multi-component family behavioral therapy is effective in reducing the body mass index of obese children. The obtained results indicate the need to apply the proposed treatment program in clinical practice.

Keywords: school-aged children; obesity; body mass index; blood pressure; lipid spectrum; family behavioral treatment

Introduction

Pediatric obesity is a growing global epidemic that requires attention due to the burden it places on the health care system [1, 2]. Consumption of fatty foods and a diet with a high sugar content, lack of physical activity are considered the main causes of obesity among children and adolescents [3, 4].

Obesity affects 27–34 % of children and is considered a major public health problem. For the US pediatric health care system, costs were \$179 per year higher for children with obesity compared to children with a normal body mass index (BMI) [5, 6]. Childhood obesity is associated with an increased risk of various diseases such as diabetes, cardiovascular disease, stroke, some types of cancer later in life, social

problems and depression among adolescents [7, 8]. As more and more children suffer from overweight, health professionals need to find effective methods of obesity prevention and treatment. Over the past 30 years, childhood obesity has more than doubled in children and tripled in adolescents worldwide [9, 10].

Treatment of obesity involves changing the child's diet and physical activity level. Depending on the state of health of the children, a multidisciplinary team should be involved in the treatment, which includes a family doctor, a nutritionist, and a psychologist. Where general recommendations are ineffective, specific dietary and physical activity plans must be developed.

Family-based behavioral treatment (FBT) is an evidence-based treatment for pediatric obesity. FBT has primarily been implemented in specialty clinics, with highly trained interventionists [11].

The purpose was to evaluate the effectiveness of family behavioral therapy in the treatment of children with obesity.

Materials and methods

For one year, 57 children aged 7–12 years with obesity were under observation, who were randomly divided into 2 groups: a treatment group of 34 people (I) and a comparison group of 23 people (II). Group I children were involved in the family behavioral treatment program, which included hypocaloric nutrition, control over the family environment, and dosed, controlled physical activity. The goal and interval of the behavior were discussed with the child and parents. A diet modification plan and a step-by-step list of necessary food items to exclude or include were prepared for them, and they were informed about the daily calorie requirement based on the recommended food composition tables. These tables were provided to each family so they could calculate their daily calorie intake. The children kept a diary of their behavior in order to monitor compliance with the recommended lifestyle changes. Parents monitored the diary and their child’s progress in achieving the new behavior. Methods of dosed physical activity were also prepared, in accordance with the wishes of the research participant, in particular, playing football, volleyball, swimming, brisk walking for 20 minutes 4 times a week. Control over physical activity was carried out by parents.

All patients included in the study were under the constant observation of physician and a specially trained nurse-bachelor, who visited patients once a month in order to observe the family environment, inspect the place where food is stored, determine the style of cooking and the characteristics of food that usually used in the family. During the visit, the behavior diary was also checked and gaps in the records were discussed. Potential methods of encouragement and punishment were discussed with parents and children during home visits.

Primary screening included a survey, anthropometry (height, weight, BMI calculation). Weight was measured without clothing and calibrated to the nearest 0.1 kg. Height was measured without shoes and calibrated to the nearest 0.1 cm. Obesity was diagnosed by BMI, which is equal to or higher than the 95th percentile. Weighing was carried out on a Body Fat Analyzer BF-662W scale with determination of the percentage of fat mass. In addition, the 2007 IDF Consensus guidelines were used, according to which abdominal obesity is diagnosed in children aged 10–16 years with a waist circumference equal to or greater than the 90th percentile for age and sex. According to the results of anthropometric measurements, the children were divided into two groups: 30 people with abdominal obesity type (AOT) and 27 people with uniform obesity type (UOT).

Blood pressure was measured with a standard Riva-Rocci sphygmomanometer with an appropriately sized cuff, and the last two measurements were averaged. The blood lipid spectrum was studied by the level of total cholesterol (TCh), triglycerides (TG), low-density lipoprotein chole-

sterol (LDL-Ch) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-Ch) by the photometric method on a general purpose photometer Cormay Multi (Poland).

Exclusion criteria were the presence of kidney, liver and/or cardiovascular diseases; metabolic and/or endocrine disorders; genetic syndromes; chronic allergy, acute infectious or inflammatory diseases during the last 3 months preceding the study. None of the participants was taking medication.

Statistical data analysis was performed using the Statistica 10.0 application program package. The results are presented in the form of mean value and standard deviation ($M \pm \sigma$). The nature of the distribution was determined using the Kolmogorov-Smirnov criterion. The Student’s t-test was used to compare values with their normal distribution. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Patient studies were conducted in accordance with the provisions of the Helsinki Declaration of 1975, revised and supplemented in 2002, and the directives of the National Research Ethics Committees (Bioethics commission of the Bukovinian State Medical University, protocol 3 11/18/2022). During the tests, informed consent was obtained from all participants and all measures were taken to ensure the anonymity of the participants.

Results

All patients were divided by age and gender (Table 1): from 7 to 9 years, 17 people, of which 7 were boys and 10 were girls; from 10 to 12 years old (40 people, including 19 boys and 21 girls). In children with AOT, secondary hypothalamic form (73.3 %) and obesity degree II–III were significantly more often registered. The primary exogenous constitutional form of obesity (62.9 %) and obesity degree I–II were found significantly more often in the group of children with UOT.

Measurement of blood pressure in obese children showed an increase in both systolic (mean systolic blood pressure 125.9 ± 0.9 mm Hg) and diastolic (mean diastolic blood pressure 66.9 ± 1.2 mm Hg).

Indicators of the blood lipid spectrum (TCh, LDL-Ch, TG) were higher in children with obesity (Table 2).

Table 1. Characteristics of the examined children

Type of obesity	Age (years)			
	7–9		10–12	
	Abs.	%	Abs.	%
AOT	9	15.7	22	38.5
UOT	8	14.0	18	31.5
Total	17	29.8	40	70.1

Table 2. Indicators of the blood lipid spectrum, mmol/l

Indicator	AOT (n = 17)	UOT (n = 40)
TCh	5.74 ± 0.31	5.21 ± 0.72
LDL-Ch	3.36 ± 0.11	3.19 ± 0.18
HDL-Ch	0.96 ± 0.09	0.98 ± 0.04
TG	2.11 ± 0.13	1.87 ± 0.12

Table 3. Initial characteristics of the sample of obese children

Indicator	Group I (n = 34)	Group II (n = 23)
Age, years	9.3 (0.6)	8.8 (0.7)
Boys/girls	17/17	9/14
Height, cm	132.2 (4.1)	136.7 (3.4)
Weight, kg	37.8 (5.7)	39.2 (6.4)
BMI, kg/m ²	26.8 (1.6)	26.7 (1.5)

Note: results are expressed as mean (SD).

The initial characteristics of the sample of obese children of I and II observation groups are presented in Table 3.

Changes in height and body weight in children of both groups during the observation period are presented in Table 4.

One year after family behavioral therapy, there were significant changes in the lipid spectrum of the blood in obese children (Table 5). Thus, the level of TCh decreased by 0.87 times, TG — by 0.94 times, with a tendency to decrease LDL-Ch and increase HDL-Ch.

Intergroup changes in systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were statistically significant (group I: SBP before the program was 124.9 ± 0.8 mm Hg, after — 118.9 ± 0.9 mm Hg, p < 0.05; DBP 65.7 ± 1.2 mm Hg, after — 62.1 ± 1.0 mm Hg, p < 0.05; II group: before the program SBP 125.1 ± 0.7 mm Hg, after — 126.9 ± 0.8 mm Hg, p > 0.05, DBP 66.6 ± 1.1 mm Hg, after — 67.7 ± 1.2 mm Hg, p > 0.05).

Therefore, intervention in the lifestyle of children with obesity leads to positive and stable results.

Discussion

Childhood obesity remains an important public health problem and prevention programs should be a priority to reduce the prevalence of obesity. Most randomized controlled trials report benefits of lifestyle interventions in overweight/obese children [12–15].

A number of identified strategies used to treat childhood obesity range from lifestyle approaches, pharmacotherapy to surgery [16, 17]. Almost all studies indicate that dietary treatment of children and adolescents with obesity should be aimed at ensuring adequate growth by reducing excessive fat accumulation, avoiding loss of lean body mass, improving well-being and self-esteem, and preventing cyclic weight regain [18–20]. There is evidence that dietary interventions are more effective in achieving weight loss when combined with other strategies such as increased physical activity and/or psychological interventions to promote behavior change [21]. Integrated interventions that combine diet, physical activity, and control of the family environment have been found to be significantly correlated with a reduction in BMI [22].

Our findings correlate with evidence from previous meta-analyses suggesting that multiple lifestyle changes may be beneficial in controlling children’s weight in the short- and long-term [23, 24]. The use of dosed exercise may reduce BMI but may not improve metabolic outcomes, which are improved only when exercise is combined with diet and a supportive family environment. Prevailing guidelines suggest that school children should receive at least 60 minutes of moderate physical activity each day [25]. In our study, a low-calorie diet, 20 minutes of exercise 4 times a week, and control of the family environment appeared to have excellent results, especially in lowering TG and TCh. High-intensity physical activity is difficult to achieve in the family, it can only be achieved in a sports section or a sports camp.

Our studies indicate that the effectiveness of childhood obesity treatment is more profound when lifestyle intervention includes several components, namely hypocaloric nutrition, control of the family environment, and dosed controlled exercise.

No side effects were observed during the treatment. Obese children in both groups had a linear increase in height similar to that of normal-weight children. No participant in the treatment program dropped out due to any problems.

Table 4. Changes in children’s height and body weight during observation

Indicator	Group I (n = 34)		Group II (n = 23)		P
	Before program	Difference	Before program	Difference	
Height, cm	132.2 (4.1)	4.2 (3.9)	136.7 (3.4)	4.1 (3.8)	0.456
Weight, kg	37.8 (5.7)	–0.8 (2.1)	39.2 (6.4)	2.6 (4.2)	< 0.001
BMI, kg/m ²	26.8 (1.6)	–1.7 (1.3)	26.7 (1.5)	–0.1 (0.9)	< 0.001

Table 5. Dynamics of lipidogram indicators in children with obesity, mmol/l

Indicator	Group I (n = 34)		P	Group II (n = 23)		P
	Before program	Difference		Before program	Difference	
TCh	5.74 ± 0.31	5.01 ± 0.31	< 0.05	5.39 ± 0.53	5.44 ± 0.78	> 0.05
LDL-Ch	3.36 ± 0.11	3.02 ± 0.13	> 0.05	3.29 ± 0.13	3.66 ± 0.12	< 0.05
HDL-Ch	0.96 ± 0.09	1.11 ± 0.07	> 0.05	0.98 ± 0.07	0.90 ± 0.03	> 0.05
TG	2.11 ± 0.13	1.98 ± 0.13	< 0.05	2.10 ± 0.11	2.39 ± 0.15	< 0.05

Conclusions

Multicomponent family behavioral therapy is effective in reducing the body mass index of obese children. The obtained results indicate the need to apply the proposed treatment program in clinical practice.

References

1. Di Cesare M., Sorić M., Bovet P., Miranda J.J., Bhutta Z. et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med.* 2019 Nov 25. 17(1). 212. doi: 10.1186/s12916-019-1449-8.
2. Klingelhöfer D., Braun M., Quarcoo D., Brüggmann D., Groneberg D.A. Epidemiological Influences and Requirements of Global Childhood Obesity Research. *Obes. Facts.* 2021. 14(4). 382-396. doi: 10.1159/000516777.
3. Mardali F., Naziri M., Sohoul M.H. et al. Predictors of central and general obesity in Iranian preschool children: which anthropometric indices can be used as screening tools? *BMC Pediatrics.* 2022. 22(1). 320. doi: 10.1186/s12887-022-03365-4.
4. Fang K., Mu M., Liu K., He Y. Screen time and childhood overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *Child Care Health Dev.* 2019 Sep. 45(5). 744-753. doi: 10.1111/cch.12701.
5. Hales C.M., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden C.L. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief.* 2017 Oct. 288. 1-8.
6. Chen J.L., Guedes C.M., Lung A.E. Smartphone-based healthy weight management intervention for Chinese American adolescents: short-term efficacy and factors associated with decreased weight. *J. Adolesc. Health.* 2019. 64(4). 443-9. doi: 10.1016/j.jadohealth.2018.08.022.
7. Luca A.C., Curpan A.S., Braha E.E., Țarcă E., Iordache A.C., Luca F.A., Adumitrachioaiei H. Increasing Trends in Obesity-Related Cardiovascular Risk Factors in Romanian Children and Adolescents-Retrospective Study. *Healthcare (Basel).* 2022 Dec 5. 10(12). 2452. doi: 10.3390/healthcare10122452.
8. Chai L.K., Farletti R., Fathi L., Littlewood R. A Rapid Review of the Impact of Family-Based Digital Interventions for Obesity Prevention and Treatment on Obesity-Related Outcomes in Primary School-Aged Children. *Nutrients.* 2019. 14(22). 4837. doi: 10.3390/nu14224837.
9. Aceves-Martins M., López-Cruz M., García-Botello M., Gutiérrez-Gómez Y.Y., Moreno-García C.F. Interventions to Treat Obesity in Mexican Children and Adolescents: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrition Reviews.* 2022. 80(3). 544-560. doi: 10.1093/nutrit/nuab041.
10. Hoare J.K., Jebeile H., Garnett S.P., Lister N. Novel dietary interventions for adolescents with obesity: a narrative review. *Pediatric Obesity.* 2021. 16(9). e12798. doi: 10.1111/ijpo.12798.
11. Epstein L.H., Schechtman K.B., Kilanowski C., Ramel M., Moursi N.A. et al. Implementing family-based behavioral treatment in the pediatric primary care setting: design of the PLAN study. *Contemp. Clin. Trials.* 2021 Oct. 109. 106497. doi: 10.1016/j.cct.2021.106497.
12. Pankiv V. Features of prediabetes management in adolescents with excessive body weight and obesity. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022. 18(8). 436-439. doi: 10.22141/2224-0721.18.8.2022.1222.
13. Brown T., Moore T.H., Hooper L., Gao Y., Zayegh A., Ijaz S., Elwenspoek M. et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019 Jul 23. 7(7). CD001871. doi: 10.1002/14651858.CD001871.pub4.
14. Bailey-Davis L., Moore A.M., Poulsen M.N., Dziewaltowski D.A., Cummings S., DeCrisco L.R., Hosterman J.F. et al. Comparing enhancements to well-child visits in the prevention of obesity: ENCIRCLE cluster-randomized controlled trial. *BMC Public Health.* 2022 Dec 26. 22(1). 2429. doi: 10.1186/s12889-022-14827-w.
15. Li B., Gao S., Bao W., Li M. Effectiveness of lifestyle interventions for treatment of overweight/obesity among children in China: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022 Oct 31. 13. 972954. doi: 10.3389/fendo.2022.972954.
16. Falalyeyeva T., Mamula Y., Scarpellini E., Leshchenko I., Humeniuk A., Pankiv I., Kobylak N. Probiotics and obesity associated disease: an extended view beyond traditional strains. *Minerva Gastroenterol. (Torino).* 2021 Dec. 67(4). 348-356. doi: 10.23736/S2724-5985.21.02909-0.
17. Pereira A.R., Oliveira A. Dietary Interventions to Prevent Childhood Obesity: A Literature Review. *Nutrients.* 2021 Sep 28. 13(10). 3447. doi: 10.3390/nu13103447.
18. Chrissini M.K., Panagiotakos D.B. Public health interventions tackling childhood obesity at European level: a literature review. *Prev. Med. Rep.* 2022 Nov 22. 30. 102068. doi: 10.1016/j.pmedr.2022.102068.
19. Elinder L.S., Patterson E., Nyberg G., Norman Å. A Healthy School Start Plus for prevention of childhood overweight and obesity in disadvantaged areas through parental support in the school setting — study protocol for a parallel group cluster randomised trial. *BMC Public Health.* 2018. 18(1). 459. doi: 10.1186/s12889-018-5354-4.
20. Adab P., Barrett T., Bhopal R. The West Midlands ActiVe lifestyle and healthy Eating in School children (WAVES) study: a cluster randomised controlled trial testing the clinical effectiveness and cost-effectiveness of a multifaceted obesity prevention intervention programme targeted at children aged 6–7 years. *Health Technology Assessment (Winchester, England).* 2018. 22(8). 1-608. doi: 10.3310/hta22080.
21. Li B., Pallan M., Liu W.J., Hemming K. The CHIRPY DRAGON intervention in preventing obesity in Chinese primary-school-aged children: a cluster-randomised controlled trial. *PLoS Medicine.* 2018. 16(11). e1002971. doi: 10.1371/journal.pmed.1002971.
22. Mazur A., Zachurzk A., Baran J. Childhood Obesity: Position Statement of Polish Society of Pediatrics, Polish Society for Pediatric Obesity, Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes, the College of Family Physicians in Poland and Polish Association for Study on Obesity. *Nutrients.* 2022. 14(18). 3806. doi: 10.3390/nu14183806.
23. Wyszynska J., Ring-Dimitriou S., Thivel D. Physical Activity in the Prevention of Childhood Obesity: The Position of the European Childhood Obesity Group and the European Academy of Pediatrics. *Frontiers in Pediatrics.* 2020. 8. 535705. doi: 10.3389/fped.2020.535705.
24. Valerio G., Maffei S., Saggese S. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Italian Journal of Pediatrics.* 2020. 44(1). 88. doi: 10.1186/s13052-018-0525-6.
25. Trandafir L.M., Dodi G., Frasinari O. Tackling Dyslipidemia in Obesity from a Nanotechnology Perspective. *Nutrients.* 2022. 14(18). 3774. doi: 10.3390/nu14183774.

Received 06.12.2022

Revised 10.01.2023

Accepted 24.01.2023 ■

Information about authors

Sorokman T.V., MD, DSc, Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>

Sokolnyk S.V., MD, DSc, Head of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Popeluk N.O., MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: nataliapopeliyk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9034-744x>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. This research did not receive a specific grant from any funding agency in the public, commercial, or non-commercial sectors.

Authors' contribution. Sorokman T.V. — research concept and design, editing the text of the article; Sokolnyk S.V. — analysis of the obtained data, text writing; Popeluk N.O. — literature search and analysis, creation of electronic database, examination, processing of clinical data, text writing.

Сорокман Т.В., Сокольник С.В., Попелюк Н.О.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Сімейна поведінкова терапія в лікуванні ожиріння в дітей шкільного віку

Резюме. Актуальність. Ожиріння вражає 27–34 % дітей і вважається головною проблемою громадського здоров'я. Оскільки все більше дітей страждають від надмірної маси тіла, медичним працівникам необхідно шукати ефективні методи профілактики та лікування ожиріння. **Мета:** оцінити ефективність сімейної поведінкової терапії в лікуванні дітей із ожирінням. **Матеріали та методи.** Впродовж одного року під спостереженням перебувало 57 дітей віком 7–12 років з ожирінням, які були рандомізовані в дві групи: основну (інтервенційна) — 34 особи (І) та порівняння — 23 особи (ІІ). Діти І групи включені в програму сімейного поведінкового лікування, що полягала в гіпокалорійному харчуванні, контролі за сімейним середовищем та дозованому контрольованому фізичному навантаженні. Ліпідний спектр крові вивчався за рівнем загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької (ХС ЛПНЩ) і високої щільності (ХС ЛПВЩ). **Результати.** У дітей з ожирінням як систолічний (САТ), так і діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) був підвищений (становив у середньому $125,9 \pm 0,9$ мм рт.ст. і $66,9 \pm 1,2$ мм рт.ст. відповідно), також

виявлено зростання концентрації ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ. Через рік після проведення сімейної поведінкової терапії ІМТ у дітей з ожирінням знизився з 26,8 до 25,1 кг/м², міжгрупові зміни САТ та ДАТ були статистично значущі (І група: до програми САТ становив $124,9 \pm 0,8$ мм рт.ст., після — $118,9 \pm 0,9$ мм рт.ст., $p < 0,05$; ДАТ — $65,7 \pm 1,2$ мм рт.ст. і $62,1 \pm 1,0$ мм рт.ст. відповідно, $p < 0,05$; ІІ група: до програми САТ був $125,1 \pm 0,7$ мм рт.ст., після — $126,9 \pm 0,8$ мм рт.ст., $p > 0,05$; ДАТ — $66,6 \pm 1,1$ мм рт.ст. і $67,7 \pm 1,2$ мм рт.ст. відповідно, $p > 0,05$). Також відбулися достовірні зміни в ліпідному спектрі крові: рівень ЗХС знизився в 0,87 раза, ТГ — у 0,94 раза, при тенденції до зниження ХС ЛПНЩ та підвищення ХС ЛПВЩ. **Висновки.** Полікомпонентна сімейна поведінкова терапія є ефективною щодо зниження індексу маси тіла дітей з ожирінням. Отримані результати вказують на необхідність застосування запропонованої лікувальної програми в клінічній практиці.

Ключові слова: діти шкільного віку; ожиріння; індекс маси тіла; артеріальний тиск; ліпідний спектр; сімейна поведінкова терапія

УДК 616-053.2-02:615.356(048.8)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.1.2023.1239>

Буднік Т.О., Бойчук А.В.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
м. Тернопіль, Україна

Рівень вітаміну D у першому триместрі вагітності та його вплив на антропометричні показники новонародженого

Резюме. Актуальність. У світі відзначається зростання поширеності дефіциту вітаміну D. Вагітні жінки перебувають у групі ризику розвитку дефіциту вітаміну D. Статус вітаміну D справляє великий вплив як на перебіг вагітності, так і на розвиток плода. Дефіцит вітаміну D під час вагітності пов'язаний з певними несприятливими гестаційними результатами. **Мета дослідження:** оцінити вміст вітаміну D у сироватці крові вагітних упродовж першого триместру вагітності та його вплив на антропометричні показники новонародженого. **Матеріали та методи.** Проспективне дослідження проводилося серед 71 вагітної жінки віком від 19 до 42 років у першому триместрі вагітності в період з жовтня по квітень 2018–2020 років. Для уточнення соціально-демографічних характеристик, анамнестичних даних і харчового раціону проводили опитування вагітних жінок. Уміст вітаміну D у сироватці крові визначали імуноферментним методом. Новонародженим вимірювали антропометричні параметри — вагу, довжину тіла і визначали масо-ростовий коефіцієнт за відношенням ваги дитини до довжини тіла. **Результати.** Дефіцит вітаміну D спостерігався в 41 (57,7 %) вагітної, недостатність — у 7 (9,9 %), оптимальний рівень — у 23 (32,4 %) обстежених. У жінок з дефіцитом вітаміну D в анамнезі частіше було невиношування вагітності, викидні в них траплялися вірогідно частіше, ніж у жінок з оптимальним рівнем D (відношення шансів 9,06; 95% довірчий інтервал 1,11–73,86; $p = 0,0396$). Нами не встановлено впливу інших показників (вік, соціальний статус, індекс маси тіла жінок, кількість вагітностей) на рівень вітаміну D у вагітних. Не спостерігалось вірогідних відмінностей між показниками шкали Апгар і рівнем вітаміну D у вагітних. **Висновки.** Оптимальний рівень вітаміну D спостерігається лише в 32,4 % вагітних. Дефіцит чи недостатність встановлено в 67,6 % жінок у першому триместрі вагітності. Проведене дослідження не виявило впливу рівня вітаміну D вагітних жінок у першому триместрі на антропометричні показники новонародженого. З огляду на тенденцію до нижчих показників співвідношення масо-ростового коефіцієнту і гестаційного віку дитини в матерів з дефіцитом/недостатністю вітаміну D необхідні подальші дослідження.

Ключові слова: вітамін D; вагітність; антропометричні показники новонародженого

Вступ

Дослідження останніх двох десятиліть засвідчили, що роль вітаміну D в організмі людини сягає далеко за межі регуляції мінерального обміну [1, 2]. Рецептори вітаміну D знаходяться в більшості тканин людського організму, що забезпечує його плейотропний ефект шляхом впливу на фізіологічні процеси, включно з проліферацією і диференціацією клітин, апоптозом, формуванням імунної відповіді, модулюванням запальних процесів [3, 4].

Метаболізм вітаміну D посилюється під час вагітності, що може вказувати на його вплив на здоров'я матері й дитини [5, 6]. Дефіцит вітаміну D у раціоні вагітної жінки має негативні наслідки як для майбутньої матері, так і для плода й новонародженого [7, 8].

Численні дослідження вказують на роль дефіциту вітаміну D у підвищенні ризику розвитку преєклампсії, гестаційного цукрового діабету, невиношування вагітності [9, 10]. Дослідження останніх років показали, що вагітні жінки

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Буднік Тетяна Олександрівна, аспірант кафедри акушерства та гінекології, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: budnik@tdmu.edu.ua

For correspondence: Budnik Tetiana, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: budnik@tdmu.edu.ua

Full list of authors information is available at the end of the article.

належать до групи ризику розвитку гіповітамінозу D [11]. Основні причини дефіциту вітаміну D під час вагітності полягають не лише в підвищенні потреби організму, але й у недостатньому надходженні цього вітаміну до організму [12]. Недостатнє перебування на свіжому повітрі, проблеми екології, пов'язані із забрудненням повітря, використання сонцезахисних кремів, а також недостатнє надходження з їжею, враховуючи обмежений прийом продуктів, багатих на вітамін D, впливають на адекватне забезпечення вітаміном D організму вагітної жінки [13, 14].

Вітамін D справляє суттєвий вплив на розвиток скелета й кісткової тканини в плоді й новонародженого, а також на розвиток інших органів [15]. Встановлено вірогідні зв'язки між рівнем вітаміну D і кальцію у вагітних з антропометричними показниками в новонароджених, насамперед з вагою та окружністю голови [16, 17].

У той же час результати досліджень, які вивчали вплив вітаміну D на стан плода і розвиток дитини, дуже суперечливі. В окремих наукових працях вказується, що недостатність вітаміну D у вагітних пов'язана з низькою вагою при народженні й високим ризиком народження маленьких щодо гестаційного віку дітей [18, 19]. Водночас інші дослідження не виявили жодних асоціацій між рівнями вітаміну D під час вагітності в багатонаціональній когорті обстежених жінок і широким комплексом антропометричних показників новонародженого [20, 21].

Антропометричні показники відображають фізичний розвиток дитини. Літературні дані щодо впливу недостатності вітаміну D на антропометричні показники новонародженого суперечливі, що зумовило доцільність вивчення їхнього взаємозв'язку. Оскільки перші місяці вагітності є дуже важливими для розвитку плода, важливо оцінити забезпечення вітаміном D вагітної в цей період і його вплив на подальший розвиток плода.

Мета дослідження: визначити вміст вітаміну D у сироватці крові у першому триместрі вагітності та його вплив на антропометричні показники новонародженого.

Матеріали та методи

До проспективного дослідження було включено 71 вагітну жінку віком від 19 до 42 років з числа тих, які перебували під спостереженням у міському перинатальному центрі. Усі вагітні — мешканці Тернопільської області, розташовані в західній частині України в межах 48–50° північної широти. Дослідження проводилося серед жінок у першому триместрі вагітності.

Критеріями виключення з дослідження були вживання препаратів вітаміну D або вітамінно-мінеральних комплексів із вмістом вітаміну D до початку обстеження, захворювання щитоподібної залози, прищитоподібних або надниркових залоз, порушення функціонального стану печінки і нирок в анамнезі.

Проведено опитування вагітних жінок. Опитувальник містив блоки питань про вік, освіту, соціально-економічний статус, кількість вагітностей в анамнезі, перебіг попередніх вагітностей. Соціально-економічний статус оцінювали за рівнем доходів у сім'ї. Для оцінки раціону харчування жінок оцінювали частоту вживання яєць, молока та молочних продуктів, риби та рибних продуктів, м'яса та м'ясних продуктів, свіжих фруктів та овочів. Для оцінки

нутритивного статусу жінок використовували індекс маси тіла (ІМТ) на момент дослідження.

Новонародженим від обстежених матерів визначали антропометричні параметри: вагу, довжину тіла, масо-ростовий коефіцієнт (МРК), що розраховувався як відношення маси тіла до довжини тіла (кг/м). Оцінку антропометричних параметрів новонароджених проводили за міжнародними антропометричними стандартами для оцінки фізичного розвитку новонароджених залежно від гестаційного віку і статі — INTERGROWTH-21 з визначенням z-score [16, 17].

Для встановлення забезпечення організму вітаміном D у вагітних жінок використовували визначення 25(OH)D у сироватці крові імуноферментним методом. Оцінку рівня 25(OH)D проводили відповідно до міжнародних рекомендацій [22]. При рівні вітаміну D < 20 нг/мл діагностували його дефіцит, 20–30 нг/мл — недостатність (субоптимальний статус), 30–100 нг/мл приймали за оптимальний рівень.

Усім жінкам після обстеження були надані рекомендації щодо оптимізації режиму й харчового раціону. Жінкам з дефіцитом і недостатністю вітаміну D було рекомендовано щоденне вживання препаратів вітаміну D у дозі 2000 МО.

Дослідження відповідало принципам, викладеним у Гельсінській декларації WMA. Етичне схвалення для дослідження надано комітетом з наукової етики Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

Від усіх обстежених жінок було отримано попередню письмову інформаційну згоду на добровільну участь у дослідженні.

Дослідження є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Вдосконалення діагностики й лікування вагітних і жінок з обтяженим соматичним анамнезом» (номер держреєстрації 0121U108167).

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета програм Statistica 6.0. Отримані результати подані у вигляді середнього значення й середньоквадратичного відхилення ($M \pm SD$). Для порівняння кількісних ознак у незалежних вибірках використовували параметричний непарний критерій Стюдента при нормальному розподілі вибірки й непараметричний критерій Манна — Уїтні — при ненормальному розподілі вибірки, а критерій хі-квадрат (χ^2) використовували для порівняння часток вибірки. Для обчислення міцності зв'язків показників визначали співвідношення шансів (СШ) і довірчий інтервал (ДІ). Вірогідними вважали відмінності при рівні статистичної значущості $p < 0,05$.

Результати

Середній вік вагітних жінок становив $29,3 \pm 5,2$ року. Середній показник ІМТ вагітних жінок на час дослідження — $22,6 \pm 3,1$ кг/м² (від 18,2 до 30,4 кг/м²). Вищу освіту мали 30 (42,3 %), середню — 41 (57,7 %) пацієнтка. Соціально-економічний статус за рівнем доходів у родин усіх жінок був середній. У 28 (39,4 %) обстежених жінок дана вагітність була першою, у 36 (50,7 %) — другою, у 5 (7,0 %) — третьою та у 2 (2,8 %) — четвертою.

При оцінці раціону вагітних жінок було встановлено, що 53 (74,6 %) обстежені щодня вживали молоко й молочні продукти, 16 (22,5 %) — двічі на тиждень, 2 (2,8 %) — переважно не вживали. М'ясо та м'ясні продукти щодня вживали 55 (77,5 %) обстежених жінок, двічі на тиждень — 12 (16,9 %), не вживали загалом — 4 (5,6 %). Яєчний жовток був у щоденному раціоні 26 (36,6%) жінок, двічі на тиждень його вживали 38 (53,5 %) вагітних і 7 (9,8 %) жінок не вживали цей продукт. Морська риба або рибні продукти були в щоденному раціоні у 8 (11,3 %) вагітних жінок, 5 (7,0 %) вживали їх двічі на тиждень, 26 (36,6 %) — один раз на тиждень, 10 (14,1 %) — рідше ніж 1 раз на тиждень і 22 (31,0 %) повідомили, що не вживають рибні продукти. Щодня свіжі фрукти вживали 66 (92,9 %) жінок, свіжі овочі — 61 (85,9 %) вагітна.

Характеристика вагітних залежно від рівня вітаміну D у сироватці крові наведена в табл. 1.

Дефіцит і недостатність вітаміну D встановлені в 48 (67,6 %) обстежених вагітних. Згідно з отриманими результатами, вірогідних відмінностей між двома групами за віком, ІМТ на момент дослідження, соціальним статусом, кількістю вагітностей не відзначалося. У групі пацієнток з дефіцитом/недостатністю вітаміну D спостерігалася тенденція до збільшення кількості жінок із вищою освітою ($p = 0,0575$).

У жінок з дефіцитом/недостатністю вітаміну D частіше в анамнезі траплялося невиношування вагітності,

викидні в них спостерігалися вірогідно частіше, ніж у жінок з оптимальним вмістом вітаміну D ($p = 0,0165$). СШ у цій групі становило 9,06; 95% ДІ 1,11–73,86; $p = 0,0396$. Це вказує на високий ступінь впливу концентрації вітаміну D у жінки на виношування вагітності. Хоча нами не було виявлено суттєвих відмінностей щодо рівня вітаміну D у сироватці крові жінок, у яких в анамнезі були вагітності, що не розвивалися, СШ становило 0,94; 95% ДІ 0,32–2,78; $p = 0,9128$.

Подальший період вагітності лише у 29 (40,8 %) жінок перебігав без ускладнень: у 17 (35,4%) жінок першої групи і 12 (52,7 %) — другої групи, $p > 0,05$. Найчастішим ускладненням була дисфункція плаценти, що спостерігалась у 28 (58,3 %) жінок першої групи і 5 (21,7%) жінок другої групи, $p > 0,05$. Серед інших ускладнень траплялися гестаційна гіпертензія (13/18,3 %), багатоводдя (20/28,2 %), маловоддя (12/16,9 %), гестаційний тиреотоксикоз (7/9,9 %). Суттєвої різниці між групами залежно від рівня вітаміну D у вагітних жінок виявлено не було.

Усі діти від обстежених матерів були народжені шляхом самостійних пологів. Характеристика новонароджених залежно від статусу вітаміну D у матері подана в табл. 2, 3.

Нами не відзначено різниці між середніми термінами гестації між двома групами жінок, хоча в першій групі термін гестації коливався від 36 до 41 тижня, тоді як у другій групі — від 37 до 41 тижня. У групі вагітних з оптимальним

Таблиця 1. Загальна характеристика вагітних жінок залежно від рівня вітаміну D в сироватці крові

Показник	Дефіцит/недостатність вітаміну D, n = 48		Оптимальний рівень вітаміну D, n = 23		P
	Абс.	%	Абс.	%	
25(OH)D, нг/мл (M ± SD)	15,7 ± 4,1		41,1 ± 9,5		< 0,001
Вік, років (M ± SD)	28,8 ± 4,6		31,0 ± 6,2		> 0,05
Індекс маси тіла, кг/м² (M ± SD)	22,8 ± 2,9		22,4 ± 3,9		
Освіта:					
— вища	24	50,0	6	26,1	0,0563
— середня	24	50,0	17	73,9	
Вагітність:					
— перша	20	41,7	8	34,8	0,5786
— друга	24	50,0	14	60,9	0,3901
— третя	4	8,3	1	4,3	0,5391
— четверта	2	4,2	0	0	0,3207
Попередні викидні	14	29,2	1	4,3	0,0165
Попередні незавершені вагітності	14	29,2	7	30,4	0,9128

Таблиця 2. Середні антропометричні показники новонароджених і шкали Апгар залежно від рівня вітаміну D у матері (M ± SD)

Показник	Дефіцит/недостатність вітаміну D, n = 48	Оптимальний рівень вітаміну D, n = 23	P
Термін гестації, тижні	39,1 ± 1,6	39,7 ± 1,2	> 0,05
Вага, г	3395,7 ± 405,6	3587,8 ± 415,7	> 0,05
Довжина тіла, см	52,3 ± 2,4	52,1 ± 2,5	> 0,05
МРК, кг/м	6,5 ± 0,5	6,9 ± 0,6	> 0,05
Оцінка за Апгар на 1-й хвилині	8,1 ± 0,9	8,4 ± 0,7	> 0,05
Оцінка за Апгар на 5-й хвилині	8,9 ± 0,7	8,9 ± 0,6	> 0,05

рівнем вітаміну D середня вага дітей при народженні дещо вища, ніж у вагітних з дефіцитом або недостатністю вітаміну D, але ця різниця була несуттєвою ($p > 0,05$). Коливання ваги новонароджених дітей від вагітних першої групи становили від 2700 до 4100 г, від жінок другої групи — від 3000 до 4200 г. Також не було вірогідної різниці між двома групами за середніми показниками довжини тіла новонароджених ($p > 0,05$). Довжина тіла новонароджених дітей від вагітних першої групи коливалася від 49 до 57 см, у другій групі ці коливання становили від 50 до 57 см. Різниця МРК в обох групах також була незначною ($p > 0,05$).

Діти з вагою від 2500 до 2999 г народжувалися тільки в матерів з дефіцитом/недостатністю вітаміну D. У той же час спостерігалася тенденція ($p = 0,0534$) до збільшення кількості дітей з вагою понад 4000 г від матерів з оптимальним рівнем вітаміну D.

Частота показників z-score співвідношення ваги і гестаційного віку не показала суттєвих відмінностей залежно від вмісту вітаміну D у матері.

Довжина тіла менше за 50 см при народженні спостерігалася лише в дітей, народжених від матерів з дефіцитом/недостатністю вітаміну D. Діапазон z-score співвідношення довжини тіла і гестаційного віку був більшим, ніж ваги і гестаційного віку, але суттєвої різниці між групами не було виявлено. Z-score співвідношення МРК і гестаційного віку показало широкий розкид показників — від -3 до 2 . Відзначено тенденцію до більшої частоти низьких показників z-score співвідношення МРК і гестаційного віку (від -3 до 0) у дітей, народжених від матерів з дефіцитом/недостатністю вітаміну D — 24 ($50,0\%$) проти 6 ($26,1\%$), $p = 0,0741$.

Не встановлено вірогідної різниці між обома групами за оцінкою новонароджених за шкалою Апгар як на першій ($p > 0,05$), так і на п'ятій хвилині ($p > 0,05$). При цьому серед дітей першої групи були новонароджені, у яких при народженні спостерігалася помірна гіпоксія та оцінка за шкалою Апгар становила 6 балів на 1-й хвилині (5 дітей — $10,4\%$), у другій групі мінімальна оцінка за шкалою Апгар становила 7 балів.

Таблиця 3. Порівняння частоти антропометричних показників новонароджених і показників шкали Апгар залежно від рівня вітаміну D у матері

Показник	Дефіцит/недостатність вітаміну D, n = 48		Оптимальний рівень вітаміну D, n = 23		P
	n	%	n	%	
Вага, г					
2500–2999	4	8,3	0	0	0,1541
3000–3499	21	43,8	10	43,5	0,9828
3500–4000	20	41,6	8	34,8	0,5786
> 4000	3	6,3	5	21,7	0,0534
Співвідношення ваги і гестаційного віку, z-score					
Від –1 до 0	16	33,3	6	26,1	0,5366
0–1	22	45,8	10	43,5	0,6452
1–2	10	20,8	7	30,4	0,3750
Довжина тіла, см					
< 50	4	8,3	0	0	0,1541
> 50	44	91,7	23	100	0,1541
Співвідношення довжини тіла і гестаційного віку, z-score					
0–1	8	16,7	7	30,5	0,1835
1–2	18	37,5	5	21,7	0,1842
2–3	15	31,3	5	21,7	0,4044
> 3	7	14,5	6	26,1	0,2408
Співвідношення МРК і гестаційного віку, z-score					
Від –3 до –2	1	2,1	0	0	0,4857
Від –2 до –1	3	6,3	0	0	0,5461
Від –1 до 0	20	41,7	6	26,1	0,2931
0–1	19	39,6	11	47,8	0,6100
1–2	5	10,4	6	26,1	0,1574
Оцінка за Апгар на 1-й хвилині					
Нижче за 7 балів	5	10,4	0	0	0,1084
Оцінка за Апгар на 5-й хвилині					
Нижче за 7 балів	0	0	0	0	

Обговорення

Згідно з результатами проведеного дослідження дефіцит і недостатність вітаміну D у першому триместрі вагітності спостерігаються в 67,6 % жінок. Результати нашого дослідження збігаються з даними інших робіт, у яких показано, що дефіцит вітаміну D виявляли в 51 % жінок наприкінці першого триместру вагітності, а його коливання становили від 24 до 78 % залежно від демографічних характеристик [10, 15]. В одному дослідженні визначено ще більші показники дефіциту й недостатності вітаміну D у вагітних у третьому триместрі гестації, які становили 71,7 і 21,0 % відповідно, і лише в 7,3 % вагітних був оптимальний рівень вітаміну D [23]. При цьому окремі публікації вказують на нижчий відсоток дефіциту вітаміну D в обстежених вагітних у Малайзії (42,6 %) [7]. Згідно з результатами систематичного огляду дефіцит вітаміну D у вагітних перебуває в межах від 51,3 до 100 % і залежить від сезону й триместру вагітності, у якому проводилося дослідження [24].

За даними літератури, однією з основних причин дефіциту вітаміну D у вагітних є його недостатнє надходження з їжею в умовах підвищення потреб організму [6, 20]. Серед обстежених нами жінок лише 77,5 % щодня вживали м'ясо чи м'ясні продукти, 74,6 % — молоко чи молочні продукти, 36,6 % — яєчний жовток і 11,3 % — морську рибу та рибні продукти. Продукти з найвищим вмістом вітаміну D, такі як риба та рибні продукти, взагалі не вживали 31 % жінок, а яєчний жовток — 9,8 %.

Наші попередні дослідження на підставі опитування вагітних жінок і складання ними тижневого раціону визначали кількість і джерела надходження вітаміну D і кальцію в організм жінок [25]. Також проводився розрахунок загальної кількості вищезгаданих речовин у раціоні кожної вагітної та середньодобового споживання вітаміну D і кальцію з кожним харчовим продуктом. Було показано недостатнє надходження вітаміну D з їжею у вагітних жінок. Середня кількість вітаміну D, що надходив з їжею на день, становила $324,7 \pm 38,0$ МО, кальцію — $1468,5 \pm 78,3$ мг [25]. Відповідно до складеного жінками тижневого раціону було встановлено, що найбільше вітаміну D надходило з жовтком курячого яйця, морської рибою і м'ясом тварин. Інші наукові роботи також вказують, що в 74,4 % вагітних не було рекомендованого надходження вітаміну D з їжею [12, 23].

Нами встановлено, що в жінок з вищою освітою спостерігалася тенденція до дефіциту/недостатності вітаміну D (42,3 %, $p = 0,0575$). Згідно з результатами нашого дослідження, інші показники (вік, індекс маси тіла на момент дослідження, соціальний статус, кількість вагітностей) не мали впливу на вміст вітаміну D у вагітних. Наші дані узгоджуються з результатами інших досліджень, які також виявили відсутність впливу цих показників на рівень вітаміну D у вагітних [7, 20]. Оскільки близько 80 % вітаміну D утворюється в шкірному епідермісі під дією ультрафіолетових променів сонячного світла [1, 2], тенденцію до дефіциту/недостатності вітаміну D у вагітних з вищою освітою можна пояснити їх тривалим перебуванням в офісних приміщеннях, великою робочою зайнятістю, малорухомим способом життя. Інші дослідження також виявили вплив обмеження активності на свіжому повітрі на рівень вітаміну D у вагітних [6, 14].

Наша робота показала, що у вагітних з дефіцитом/недостатністю вітаміну D в анамнезі частіше спостеріга-

лися викидні (у 29,2 %). СШ у цій групі становило 9,06; $p = 0,0396$, що вказує на вплив рівня вітаміну D жінки на виношування вагітності. A. Pirdehghan і співавт. [26] також повідомляють про асоціацію дефіциту вітаміну D з підвищеним ризиком самовільних абортів. Нами не було виявлено впливу дефіциту вітаміну D у вагітних на термін гестації та інтранатальну загибель плода, що узгоджується з даними більшості досліджень [5, 18]. Найчастіше дефіцит вітаміну D у вагітних асоціюється з підвищеним ризиком розвитку прееклампсії [19].

Нами не було виявлено прямої залежності ваги, довжини тіла і МРК новонароджених від рівня вітаміну D у матері. При цьому нами відзначено тенденцію до нижчих показників z-score співвідношення МРК і гестаційного віку в дітей, народжених від матерів з дефіцитом/недостатністю вітаміну D. Також лише в цій групі вагітних жінок народжувалися діти з вагою менше за 3 кг і довжиною тіла менше за 50 см. У низці наукових праць показано залежність ваги новонародженого від забезпечення вітаміном D вагітних, що відображалось в більш частому народженні дітей з малою вагою або затримкою внутрішньоутробного розвитку [7, 14]. Окремі роботи показують значну кореляцію між довжиною тіла новонародженого і рівнем материнського вітаміну D [27]. Однак у більшості робіт не наводяться дані про вплив концентрації вітаміну D у вагітних на антропометричні показники новонародженого [10, 18]. У той же час не виключається його вплив на інші характеристики новонародженого, що виходять за межі виміру антропометричних даних [13, 21].

У роботі N. Hossain і співавт. [28] показано зв'язок рівня вітаміну D вагітних з оцінкою за шкалою Апгар у новонародженого. У нашому дослідженні ми не знайшли такої залежності, що збігається з результатами інших учених [21, 26], хоча оцінка за шкалою Апгар нижче за 7 балів спостерігалася тільки в дітей, народжених від матерів з дефіцитом/недостатністю вітаміну D.

Висновки

Проведене дослідження показало, що оптимальний рівень вітаміну D спостерігається лише в 32,4 % вагітних. Дефіцит чи недостатність встановлено в 67,6 % вагітних жінок у першому триместрі вагітності. У вагітних з дефіцитом/недостатністю вітаміну в анамнезі частіше спостерігали викидні (29,2 %).

Нами не встановлено залежності ваги, довжини тіла дитини, оцінки за шкалою Апгар від вмісту вітаміну D у вагітних. Тенденція до нижчих показників співвідношення МРК і гестаційного віку дитини вказує на необхідність подальших досліджень з вивчення впливу рівня вітаміну D вагітних на антропометричні показники дитини.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність явних і потенційних конфліктів інтересів, пов'язаних з публікацією цієї статті.

Внесок авторів. Бойчук А.В. — концепція і дизайн дослідження, редагування тексту статті; Буднік Т.О. — залучення пацієнток в дослідження, пошук та аналіз літератури, створення електронної бази даних, обстеження, обробка клінічних даних, статистична обробка матеріалу, написання тексту.

Список літератури

1. Charoenngam N., Holick M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020. 12(7). 2097. doi: 10.3390/nu12072097. PMID: 32679784; PMCID: PMC7400911.
2. Zmijewski M.A. Vitamin D and Human Health. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20(1). 145. doi: 10.3390/ijms20010145. PMID: 30609781; PMCID: PMC6337085.
3. Sirbe C., Rednic S., Grama A., Pop T.L. An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(17). 9784. doi: 10.3390/ijms23179784. PMID: 36077185; PMCID: PMC9456003.
4. Grant W.B., Boucher B.J., Pludowski P., Wimalawansa S.J. The emerging evidence for non-skeletal health benefits of vitamin D supplementation in adults. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2022. 18(5). 323. doi: 10.1038/s41574-022-00646-x. PMID: 35194178.
5. Hajianfar H., Esmailzadeh A., Feizi A., Shahshahan Z., Azadbakht L. Association of Maternal Serum Vitamin D Level with Risk of Pregnancy-Related Complications and Neonatal Anthropometric Measures: A Prospective Observational Study. *Int. J. Prev. Med.* 2019. 10. 208. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_543_17. PMID: 31921400; PMCID: PMC6941301.
6. Eggemoen Å.R., Jenum A.K., Mdala I., Knutsen K.V., Lagerløv P., Sletner L. Vitamin D levels during pregnancy and associations with birth weight and body composition of the newborn: a longitudinal multiethnic population-based study. *Br. J. Nutr.* 2017. 117(7). 985-993. doi: 10.1017/S000711451700068X. Epub 2017 May 4. PMID: 28468694.
7. Woon F.C., Chin Y.S., Ismail I.H., Batterham M., Abdul Latiff A.H., Gan W.Y., Appannah G., et al. Vitamin D deficiency during pregnancy and its associated factors among third trimester Malaysian pregnant women. *PLoS One*. 2019. 14(6). e0216439. doi: 10.1371/journal.pone.0216439. PMID: 31233513; PMCID: PMC6590777.
8. Pérez-López F.R., Pilz S., Chedraui P. Vitamin D supplementation during pregnancy: an overview. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2020. 32(5). 316-321. doi: 10.1097/GCO.0000000000000641. PMID: 32487800.
9. Gallo S., McDermid J.M., Al-Nimr R.I., Hakeem R., Moreschi J.M., Pari-Keener M., Stahnke B., et al. Vitamin D Supplementation during Pregnancy: An Evidence Analysis Center Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2020. 120(5). 898-924.e4. doi: 10.1016/j.jand.2019.07.002. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31669079.
10. Dovnik A., Mujezinović F. The Association of Vitamin D Levels with Common Pregnancy Complications. *Nutrients*. 2018. 10(7). 867. doi: 10.3390/nu10070867. PMID: 29976852; PMCID: PMC6073751.
11. Chen B., Chen Y., Xu Y. Vitamin D deficiency in pregnant women: Influenced by multiple risk factors and increase the risks of spontaneous abortion and small-for-gestational age. *Medicine (Baltimore)*. 2021. 100(41). e27505. doi: 10.1097/MD.00000000000027505. PMID: 34731133; PMCID: PMC8519205.
12. Tammo Ö., Yıldız S. Vitamin D Deficiency and Its Clinical Results in Preeclamptic Mothers and Their Babies. *Cureus*. 2022. 14(3). e23519. doi: 10.7759/cureus.23519. PMID: 35494893; PMCID: PMC9038580.
13. Lian R.H., Qi P.A., Yuan T., Yan P.J., Qiu W.W., Wei Y., Hu Y.G. et al. Systematic review and meta-analysis of vitamin D deficiency in different pregnancy on preterm birth: Deficiency in middle pregnancy might be at risk. *Medicine (Baltimore)*. 2021. 100(24). e26303. doi: 10.1097/MD.00000000000026303. PMID: 34128867; PMCID: PMC8213249.
14. Baki Yildirim S., Koşar Can Ö. An investigation of vitamin D deficiency in pregnant women and their infants in Giresun province located in the Black Sea region of Turkey. *J. Obstet. Gynaecol.* 2019 May. 39(4). 498-503. doi: 10.1080/01443615.2018.1539469. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30773966.
15. Bialy L., Fenton T., Shulhan K., Johnson D.W., McNeil D.A., Hartling L. Vitamin D supplementation to improve pregnancy and perinatal outcomes: an overview of 42 systematic reviews. *BMJ Open*. 2020. 10(1). e032626. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032626. PMID: 31964667; PMCID: PMC7044866.
16. Villar J., Cheikh Ismail L., Victora C.G., Ohuma E.O., Bertino E., Altman D.G., Lambert A., et al.; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014 Sep 6. 384(9946). 857-68. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60932-6. PMID: 25209487.
17. Villar J., Puglia F.A., Fenton T.R., Cheikh Ismail L., Staines-Urias E., Giuliani F., Ohuma E.O. et al. Body composition at birth and its relationship with neonatal anthropometric ratios: the newborn body composition study of the INTERGROWTH-21st project. *Pediatr. Res.* 2017 Aug. 82(2). 305-316. doi: 10.1038/pr.2017.52. Epub 2017 May 31. PMID: 28445454; PMCID: PMC5605677.
18. Maugeri A., Barchitta M., Blanco I., Agodi A. Effects of Vitamin D Supplementation During Pregnancy on Birth Size: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2019 Feb 20. 11(2). 442. doi: 10.3390/nu11020442. PMID: 30791641; PMCID: PMC6412248.
19. Fang K., He Y., Mu M., Liu K. Maternal vitamin D deficiency during pregnancy and low birth weight: a systematic review and meta-analysis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2021 Apr. 34(7). 1167-1173. doi: 10.1080/14767058.2019.1623780. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31122092.
20. Amberntsson A., Papadopoulou E., Winkvist A., Lissner L., Meltzer H.M., Brantsaeter A.L., Augustin H. Maternal vitamin D intake and BMI during pregnancy in relation to child's growth and weight status from birth to 8 years: a large national cohort study. *BMJ Open*. 2021 Oct 1. 11(10). e048980. doi: 10.1136/bmjopen-2021-048980. PMID: 34598984; PMCID: PMC8488702.
21. Adnan M., Wu S.Y., Khilfeh M., Davis V. Vitamin D status in very low birth weight infants and response to vitamin D intake during their NICU stays: a prospective cohort study. *J. Perinatol.* 2022 Feb. 42(2). 209-216. doi: 10.1038/s41372-021-01238-9. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34675370; PMCID: PMC8528940.
22. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokół D., Czech-Kowalska J., Dębski R. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.* 2013. 64(4). 319-27. doi: 10.5603/ep.2013.0012. PMID: 24002961.
23. Lee C.L., Ng B.K., Wu L.L., Cheah F.C., Othman H., Ismail N.A.M. Vitamin D deficiency in pregnancy at term: risk factors and pregnancy outcomes. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2017 May 26. 31(3). /j/hmbci.2017.31.issue-3/hmbci-2017-0005/hmbci-2017-0005.xml. doi: 10.1515/hmbci-2017-0005. PMID: 28593917.
24. van der Pligt P., Willcox J., Szymlek-Gay E.A., Murray E., Worsley A., Daly R.M. Associations of Maternal Vitamin D Deficiency with Pregnancy and Neonatal Complications in Developing Countries: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018 May 18. 10(5). 640. doi: 10.3390/nu10050640. PMID: 29783717; PMCID: PMC5986519.
25. Бойчук А.В., Буднік Т.О. Вміст вітаміну D у вагітних і його вплив на перебіг і завершення вагітності. Міжнародний

ендокринологічний журнал. 2022. 18(6). 324-330. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.6.2022.1202>.

26. Pirdehghan A., Vakili M., Dehghan R., Zare F. High Prevalence of Vitamin D Deficiency and Adverse Pregnancy Outcomes in Yazd, a Central Province of Iran. *J. Reprod. Infertil.* 2016 Jan-Mar. 17(1). 34-8. PMID: 26962481; PMCID: PMC4769853.

27. Ates S., Sevket O., Ozcan P., Ozkal F., Kaya M.O., Dane B. Vitamin D status in the first-trimester: effects of Vitamin D deficiency on pregnancy outcomes. *Afr. Health Sci.* 2016 Mar. 16(1). 36-43. doi: 10.4314/ahs.v16i1.5. PMID: 27358611; PMCID: PMC4915398.

28. Hossain N., Kanani F.H., Ramzan S., Kausar R., Ayaz S., Khanani R., Pal L. Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014 Jul. 99(7). 2448-55. doi: 10.1210/jc.2013-3491. Epub 2014 Mar 19. PMID: 24646102.

Отримано/Received 08.12.2022

Рецензовано/Revised 16.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 27.01.2023 ■

Information about authors

Tetiana Budnik, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: budnik@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8233-6904>

Alla Boychuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2191-0383>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. A.V. Boychuk — concept and design of the study, editing the text of the article; T.O. Budnik — patient recruitment, search and analysis of literature, creation of an electronic database, examination, processing of clinical data, statistical processing of material, writing the text.

T.O. Budnik, A.V. Boychuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

The level of vitamin D in the first trimester of pregnancy and its effect on the anthropometric parameters of a newborn

Abstract. Background. The prevalence of vitamin D deficiency appears to be increasing worldwide. Pregnant women are at risk of developing vitamin D deficiency. Vitamin D status has a great impact on both pregnancy and the fetus. Vitamin D deficiency during pregnancy has been associated with several adverse pregnancy outcomes. The purpose of the study was to evaluate serum vitamin D level during the first trimester of pregnancy and its effect on the neonatal anthropometric measures. **Material and methods.** A prospective study among 71 pregnant women aged 19 to 42 years in the first trimester was carried out between October 2018 to April 2020. A survey of pregnant women (socio-demographic characteristics, anamnestic data and diet) was conducted, and the maternal serum total vitamin D level was determined by enzyme immunoassay. Neonatal anthropometric parameters (weight, body length, weight/length ratio) were measured. **Results.** Vitamin D deficiency was observed in 41 (57.7 %) of pregnant women, insufficiency in 7 (9.9 %), and the optimal level in 23 (32.4 %) of examined women. Women

with vitamin D deficiency were more likely to have a history of miscarriage than those with optimal D status (odds ratio 9.06, 95% confidence interval 1.11–73.86, $P = 0.0396$). We have not found the influence of other factors (age, social status, body mass index, number of pregnancies) on the maternal vitamin D level. There were no significant differences between indicators of weight by age, body length of a child by age, and Apgar scores depending on the vitamin D levels of pregnant women. **Conclusions.** The study showed that the optimal vitamin D level is observed only in 32.4 % of cases, and its deficiency or insufficiency occurs in 67.6 % of pregnant women in the first trimester. The study did not reveal the correlation between maternal vitamin D level during the first trimester of pregnancy and neonatal anthropometric measures. Given the trend towards lower weight/length ratio to gestational age of the newborns from mothers with vitamin D deficiency, further studies are needed. **Keywords:** vitamin D; pregnancy; neonatal anthropometric measures

Лутай Я.М., Пархоменко О.М.

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ, Україна

Механізми ренопротекторної дії інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (гліфлозинів): погляд клініциста

Резюме. Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (iN3КТГ2) — це група препаратів, що блокують фермент, який відповідає за реабсорбцію глюкози і натрію в проксимальній частині нефрону. Вони використовуються в клінічній практиці близько десяти років для лікування цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), але перші ж клінічні дослідження показали потенційні можливості цих засобів щодо запобігання серцево-судинним і нирковим подіям. На сьогодні серед основних механізмів ренопротекторної дії iN3КТГ2 виділяють: 1) зменшення гіперфільтрації/тиску в клубочку (звуження приносячої і розширення виносячої артерії); 2) метаболічний зсув у бік використання вільних жирних кислот для отримання енергії (підвищення енергоефективності та зменшення ліпотоксичного пошкодження клітин); 3) антигіпоксичний ефект (прямий — через зменшення потреб у кисні й опосередкований — через збільшення гемоглобіну); 4) зниження перевантаження тиском і рідиною; 5) протизапальний і антифібротичний вплив; 6) інші ефекти (зниження глікемії, маси тіла, зниження рівня сечової кислоти тощо). Імовірно, призначення iN3КТГ2 викликає універсальну клітинну реакцію (автофагія), що призводить до поліпшення енергоефективності, зменшує клітинний стрес і підвищує стійкість клітин до перевантаження. Значимість різних механізмів у формуванні загального ефекту розрізняється залежно від основної причини ураження нирок, супутньої патології, метаболічних особливостей пацієнта, ступеня ішемії нирки тощо. Вона різниться не тільки в кожного окремого пацієнта, але, імовірно, в одного й того самого пацієнта на різних стадіях захворювання. Утім, реалізація цих механізмів дозволяє запобігти розвитку/прогресуванню ниркової недостатності й подовжити життя пацієнтів.

Ключові слова: інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; механізми ренопротекторної дії; клубочкова гіперфільтрація; хронічна хвороба нирок; профілактика

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (iN3КТГ2) — це група препаратів, що блокують фермент, який відповідає за реабсорбцію глюкози і натрію в проксимальній частині нефрона. Вони використовуються в клінічній практиці близько десяти років для лікування цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), але виявили помірні антигіперглікемічні властивості. Утім, перші ж клінічні дослідження (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58) показали потенційні можливості цих засобів щодо запобігання небажаним серцево-судинним і нирковим подіям у

хворих із ЦД2 [1]. Поворотними моментами для більш широкого впровадження препаратів стали дослідження DAPA-HF (2019 рік) [2] і DAPA-CKD (2020 рік) [3], які вперше незалежно від наявності ЦД довели ефективність iN3КТГ2 дапагліфлозину в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) і хронічною хворобою нирок (ХХН) відповідно.

Дапагліфлозин у цих дослідженнях не тільки впливав на прогресування ХСН або ХХН, але й зменшував імовірність смерті від серцево-судинних і всіх причин. Протягом останніх двох років отримані додаткові під-

твердження позитивного впливу іНЗКТГ2 (в основному емпа- і дапагліфлозину) у цих категорій хворих і висвітлені нові нюанси щодо їх застосування. Така беззаперечна ефективність іНЗКТГ2 одночасно у хворих із ЦД2, ХСН і ХХН ставить багато запитань щодо можливих механізмів їх дії. Чи обумовлена ця ефективність впливом на універсальні патогенетичні ланки при різних захворюваннях, чи препарати мають незалежні механізми дії на розвиток кожного із цих захворювань? Багато з цих запитань лишаються без остаточної відповіді, але певні моменти вже з'ясовані. Даний огляд присвячений можливим механізмам ренопротекторної дії іНЗКТГ.

Вважається, що універсальною реакцією нирки у відповідь на втрату частини нефронів (незалежно від механізмів цієї втрати: гломерулонефрит, гіпертензія, ЦД тощо) є підвищення тиску й гіперфільтрація в клубочках нефронів, які лишилися неушкодженими. Таким чином нирка намагається підтримати фільтрувальні властивості. І дійсно, на початкових етапах це забезпечує нормалізацію або навіть підвищення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Хоча патогенез гіпертензії та гіперфільтрації є складним і має певні особливості при різних патологіях, у більшості випадків їх розвиток обумовлений розширенням аферентної та звуженням еферентної артеріол через залучення механізму тубулогломерулярного зворотного зв'язку та активацію ренін-ангіотензинової системи (РАС) [4, 5]. Утім, тривале підтримання видільної функції нирки за рахунок перевантаження нефронів є згубним. Гіперфільтрація збільшує фізичне навантаження на капіляри клубочків

і фільтрацію тубулотоксичних факторів (альбуміну, гормонів росту, кінцевих продуктів глікування). Взаємодія цих факторів із системою каналців потребує додаткової енергії для знешкодження, тому сприяє гіпоксії, погіршує автофагію, а також запускає окиснювальний стрес, запалення і фіброз. Поступово кількість нефронів втрачається і, незважаючи на гіперфільтрацію на рівні окремого нефрона, глобальна функція нирки починає погіршуватися. Такі основні положення теорії гіперфільтрації, яка була сформульована В. Brenner і співавторами в 1996 році для пояснення розвитку й прогресування ХХН [4]. Згідно з цією теорією препарати, які зменшуватимуть тиск у клубочку, будуть мати ренопротекторні властивості. Це знайшло підтвердження в реальній практиці. Блокатори РАС завдяки розширенню виносної (еферентної) артеріоли (поліпшення відтоку крові) знижують тиск у клубочку і при тривалому прийомі уповільнюють прогресування ниркової недостатності. Зменшення тиску та гіперфільтрації в клубочку розглядається також як основний механізм ренопротекторного ефекту іНЗКТГ2, але цей ефект реалізується за рахунок тубулогломерулярного зворотного зв'язку [5]. Блокада НЗКТГ2 сприяє підвищенню концентрації натрію в первинній сечі за рахунок зменшення його реабсорбції в проксимальному каналці. Збільшення концентрації натрію уловлюється клітинами щільної плями (macula densa) у висхідній частині петлі Генле, які починають його активно поглинати. Такий перерозподіл натрію створює осмотичний градієнт, клітини щільної плями поступово набухають і втрачають частину молекул аденозинтрифосфату (АТФ). У позаклітинному просторі АТФ за допомогою нуклеотидази перетворюється на аденозин, який зв'язується з А1-рецепторами на клітинах гладких м'язів аферентних (приносних) артеріол і викликає підвищення їх тону (рис. 1). Це зменшує приплив крові до клубочка, знижує тиск і гіперфільтрацію в ньому [5]. Додатковим механізмом збільшення натрію в дистальній частині нефрона (біля macula densa) є те, що іНЗКТГ2 також можуть знижувати активність Na^+/H^+ -обмінника 3 (NHE3) — іншого транспортера натрію, локалізованого поряд із НЗКТГ2 у проксимальних каналцях [6].

Останні дослідження свідчать про те, що в зменшенні гіперфільтрації на тлі застосування дапагліфлозину навіть більшу роль відіграє розширення еферентної артеріоли [7] (як і при застосуванні блокаторів РАС) за рахунок впливу аденозину на А2-рецептори гладких м'язів. Отже, блокатори РАС та іНЗКТГ2 діють синергічно і за рахунок різних механізмів призводять до зменшення гіперфільтрації в клубочку, що лежить в основі їх ренопротекторної дії.

Зниження тиску в клубочку дає позитивні ефекти в довгостроковій перспективі, але відразу після призначення іНЗКТГ2 може призводити до короткострокового підвищення рівня креатиніну/зниження ШКФ. За даними клінічних досліджень, зниження ШКФ (у середньому на 5 мл/хв/1,73 м²) сягає свого піку через 1–2 тижні після початку терапії. ШКФ поступово відновлюється протягом 3–9 місяців, після чого стає значно вищою на фоні застосування іНЗКТГ, ніж у групі

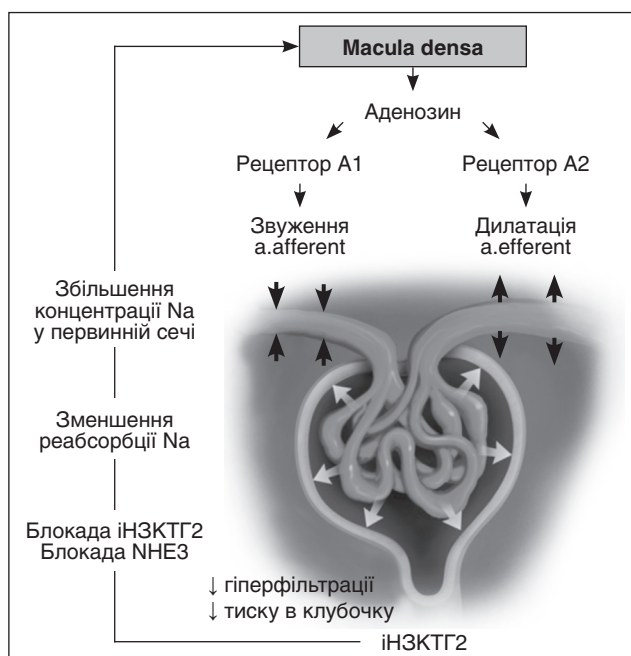


Рисунок 1. Вплив іНЗКТГ2 на гемодинаміку в клубочку. Блокада НЗКТГ2 і Na^+/H^+ -обмінника 3 (NHE3) при прийомі іНЗКТГ2 приводить до збільшення концентрації Na^+ у первинній сечі та за рахунок тубулогломерулярного зворотного зв'язку сприяє звуженню приносної і розширенню виносної артеріол, зменшує гіперфільтрацію і тиск у клубочку

плацебо. Цікаво, що первинна реакція на призначення іНЗКТГ2 може бути різною. Нещодавній субаналіз дослідження EMPA-REG OUTCOME (пацієнти із ЦД2 і доведеним атеросклерозом) показав, що залежно від динаміки ШКФ протягом перших 4 тижнів терапії іНЗКТГ2 пацієнти можуть бути розподілені на 3 підгрупи [8]. До першої підгрупи (28 % пацієнтів) належать хворі із суттєвим (> 10 %) зниженням рШКФ (так звані *dipper*), до другої (41 % пацієнтів) — хворі з незначним зниженням рШКФ (0–10 %) і до третьої (31 % пацієнтів) — хворі, у яких зниження не спостерігається або рШКФ підвищується. За результатами багатофакторного аналізу предикторами суттєвого зниження ШКФ на початку призначення іНЗКТГ2 виявилися супутній прийом діуретичної терапії і категорія ризику за критеріями KDIGO (стадія ХХН/ступінь протеїнурії). Утім, вираженість початкового зниження ШКФ не впливала на безпечність подальшого прийому іНЗКТГ2 та ефективність запобігання серцево-судинним і нирковим ускладненням. У дослідженні DAPA-HF (пацієнти з ХСН з/без ЦД2) зниження рШКФ > 10 % протягом перших 14 днів лікування на фоні прийому дапагліфозину відзначали в 38,2 % пацієнтів (у групі плацебо — 21,0 % пацієнтів) [9]. Цьому сприяли літній вік, нижча початкова рШКФ, вища фракція викиду і наявність ЦД2. Але кількість пацієнтів зі зниженням рШКФ > 10 % на фоні дапагліфозину була найменшою серед хворих з початковою рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м² (8,9 % пацієнтів), при цьому абсолютне зниження рШКФ у цих хворих становило лише 2,9 мл/хв/1,73 м². У цьому дослідженні також початкова реакція на призначення іНЗКТГ2 з боку функції нирок не асоціювалася з подальшою динамікою рШКФ або кількістю побічних ефектів.

Теорія гіперфільтрації є логічною і зрозумілою. Вона дозволяє пояснити механізм ренопротекторної дії іНЗКТГ і блокаторів РАС. Але останнім часом виникає доволі багато питань щодо її справедливості. Виявилося, що інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів не уповільнюють втрату нефронів у пацієнтів із ХСН, незважаючи на зниження тиску в клубочку [10]. Навпаки, блокада неприлізину при застосуванні сакубітрілу/валсартану знижує ризик серйозних ниркових ускладнень у пацієнтів із серцевою недостатністю, навіть незважаючи на дилатацію аферентної артеріоли, спричинену збільшенням циклічного гуанозинмонофосфату [11]. Останні дослідження також свідчать, що нефропротекторний ефект не залежить від величини початкового зниження ШКФ при ініціації терапії іНЗКТГ2 [8, 9]. Утім, саме теорія гіперфільтрації на сьогодні лишається основною в поясненні позитивного впливу іНЗКТГ2 на функцію нирок.

Окрім впливу на гемодинаміку в клубочку, іНЗКТГ2 мають низку додаткових властивостей, які пояснюють їх позитивний вплив на розвиток і прогресування ХХН. По-перше, це метаболічний зсув, який полягає в більшому використанні вільних жирних кислот (ВЖК) для виробництва енергії. Активна реабсорбція глюкози, особливо в пацієнтів із ЦД, збільшує її доступність у нирках і сприяє тому, що гліколіз стає основним дже-

релом енергії. Це призводить до накопичення внутрішньоклітинних ліпідів, які викликають пошкодження клітин і підсилюють розвиток фіброзу [12, 13]. Блокада реабсорбції глюкози при застосуванні іНЗКТГ2 суттєво зменшує її концентрацію в клітинах нефрона й призводить до метаболічного зсуву в бік більш енерго-ефективного окиснення коротколанцюгових ВЖК [14]. Такий перехід, окрім суто енергетичної вигоди, зменшує ліпотоксичне пошкодження клітин і запобігає фіброзу.

Другим важливим механізмом є антиішемічний ефект іНЗКТГ2. Реабсорбція глюкози й натрію є досить енергозатратним процесом, який суттєво збільшує потреби кіркової речовини нирок у кисні. Енергія використовується на роботу Na^+/K^+ -АТФази для відкачування з епітеліальних клітин проксимальної частини нефрона надлишку натрію, який надходить до них разом із глюкозою [15]. Таке інтенсивне споживання кисню в проксимальному відділі нефрона зменшує його надходження до частини каналців, які знаходяться у мозковій речовині нирки, і обумовлює їх гіпоксію [16]. Блокада НЗКТГ2 зменшує потреби нирок у кисні й поліпшує його доступність у мозковій речовині [17]. Зменшення утворення активних форм кисню також підвищує життєздатність мозкової речовини. У цьому полягає пряма антигіпоксична дія препаратів. З іншого боку, збільшення реабсорбції Na^+ у дистальній частині нефрона й переключення метаболізму з глюкози на ВЖК на фоні прийому іНЗКТГ2 імітують ішемію нирки. Це змінює співвідношення факторів, індукованих гіпоксією (HIF — hypoxia induced factor), а саме: зменшує активність HIF-1 і/або підвищує активність HIF-2 α , що сприяє синтезу еритропоєтину й підвищує рівень гемоглобіну. У цьому полягає опосередкований механізм антигіпоксичної дії [18]. ІНЗКТГ2 поліпшують проліферацію, міграцію і диференціацію ендотеліальних клітин, а також збільшують біодоступність оксиду азоту, що також сприяє реалізації їх антигіпоксичних властивостей [19].

Численні дослідження й метааналізи виявили сприятливий вплив іНЗКТГ2 на рівень артеріального тиску. У середньому ці препарати знижують рівень систолічного й діастолічного тиску на 3–4 і 1–2 мм рт.ст. відповідно [20]. Як можливі механізми такого ефекту розглядають зменшення об'єму плазми, втрату ваги, кращий глікемічний контроль (у пацієнтів з діабетом або переддіабетом), зменшення запалення й жорсткості артерій і поліпшення ендотеліальної функції. Вважається, що найбільш важливим є зменшення об'єму плазми за рахунок комбінованого (осмо- і натрійурез) діуретичного ефекту [21]. Осмотичний діурез (за рахунок глюкозурії) може досягати 400 мл/добу, але зменшується зі зменшенням гіперглікемії. Натрійурез є помірним і здебільшого тимчасовим, як правило, не призводить до суттєвих змін концентрації електролітів у плазмі крові [22]. Така комбінована діуретична дія на відміну від тіазидних і петльових діуретиків сприяє перерозподілу рідини між внутрішньо- і позаклітинним, а також внутрішньо- і позасудинним просторами, що має додаткові позитивні ефекти [23]. Низка досліджень пов'язують гіпотензивний ефект іНЗКТГ2 із пригніченням симпа-

тикотонії, що підтверджується зниженням рівня тирозингідроксилази й норадреналіну, а також відсутністю збільшення частоти серцевих скорочень у відповідь на зниження артеріального тиску й об'єму плазми [24]. Зниження артеріального тиску, безсумнівно, сприяє захисту нирок, утім, умовно вважається, що нефропротекторний ефект іНЗКТГ2 менше ніж на 10 % обумовлений їх гіпотензивними властивостями [25].

Призначення іНЗКТГ2 асоціюється зі зниженням маркерів запалення й фіброзу, зокрема ядерного фактора каппа В (NFκB), інтерлейкіну-6 (IL-6), моноцитарного хемоатрактантного протеїну 1 (MCP-1), матриксної металопротеїнази 7 (ММП-7) і фібронектину-1 [26].

Однак дуже важко відрізнити прямі протизапальні й антифібротичні ефекти при призначенні цих препаратів від вторинних ефектів, спричинених гемодинамічними змінами й поліпшенням вуглеводного обміну, тому це питання потребує подальшого вивчення.

іНЗКТГ2 знижують рівень уратів у сироватці крові за рахунок збільшення їх виведення із сечею. Цей ефект пов'язують із зниженням реабсорбції уратів у проксимальному каналці й збиральних трубочках завдяки конкурентному завантаженню транспортерів GLUT-9 (ізоформа b) та URAT1 при підвищенні концентрації глюкози в первинній сечі [27]. Останній метааналіз (43 дослідження, 31 921 пацієнт) показав, що терапія іНЗКТГ2 асоціюється зі зниженням рівня уратів як у пацієнтів із ЦД [−31,48 мкмоль/л; 95% довірчий інтервал (ДІ): від −37,35 до −25,60], так і в пацієнтів без ЦД [−91,38 мкмоль/л; 95% ДІ: від −126,53 до −56,24]. При цьому урикозурична дія препаратів знижується з прогресуванням дисфункції нирок [28]. Гіперурикемія через індукцію запалення, окиснювальний стрес, ендотеліальну дисфункцію та активацію PAC сприяє прогресуванню тубулоінтерстиціального фіброзу. Отже, іНЗКТГ2 можуть опосередковано сприяти захисту ниркових каналців шляхом зниження рівня сечової кислоти в сироватці крові.

Лікування іНЗКТГ2 призводить до суттєвого (приблизно на 5 кг) зниження ваги, у першу чергу за рахунок втрати жирової тканини [29], що сприяє зменшенню інсулінорезистентності й позитивно впливає на функцію нирки [30].

Останнім часом для пояснення механізмів дії іНЗКТГ2 (у тому числі ренопротекторної дії) набуває популярності теорія сигналізації про недостатність по-

живних речовин, або гіпотеза автофагії, яка була сформульована М. Паркером [31]. В основі цієї теорії лежить припущення, що втрата частини калорій за рахунок виведення глюкози із сечею при призначенні іНЗКТГ2 викликає універсальну клітинну реакцію, подібну до такої при голодуванні, яка полягає в активації процесів автофагії (процес перетравлення клітиною власних органел і ділянок цитоплазми за допомогою лізосом для позбавлення від старих і пошкоджених частин). Для запуску цієї біологічної реакції на тлі лікування іНЗКТГ2 збільшується експресія та активність протеїнкінази, активованої аденозинмонофосфатом (AMPK), SIRT1 (сиртуїн-1), SIRT3 (сиртуїн-3), SIRT6 (сиртуїн-6) і коактиватора 1-альфа рецептора, який активується проліфератором пероксисом гамма (PGC1-α), і знижується активація мішені рапаміцину ссавців (mTOR) [31–34]. Наслідком автофагії на клітинному рівні є посилення антиоксидантних механізмів, зменшення навантаження на ендоплазматичний ретикулум, відновлення функції та збільшення кількості мітохондрій, а на тканинному рівні — запобігання апоптозу й старінню клітин, зменшення запалення й фіброзу. Дослідження останніх років показали, що подібне клітинне перепрограмування на тлі прийому іНЗКТГ2 спостерігається також в ізолюованих культурах клітин, що вказує на пряму (незалежну від глюкозурії) дію цих препаратів [32–34].

Отже, на сьогодні серед основних механізмів ренопротекторної дії іНЗКТГ2 можна виділити наступні (рис. 2): 1) зменшення гіперфільтрації/тиску в клубочку (звуження приносячої та розширення виносячої артерії); 2) метаболічний зсув у бік використання ВЖК для отримання енергії (підвищення енергоефективності та зменшення ліпотоксичного пошкодження клітин); 3) антигіпоксичний ефект (прямий — через зменшення потреб у кисні й опосередкований — через збільшення гемоглобіну); 4) зниження перевантаження тиском і рідиною; 5) протизапальний і антифібротичний; 6) інші ефекти (зниження глікемії, маси тіла, рівня сечової кислоти тощо). Імовірно, призначення іНЗКТГ2 викликає універсальну клітинну реакцію (автофагія), яка призводить до поліпшення енергоефективності, зменшує клітинний стрес і підвищує стійкість клітин до перевантаження при розвитку ЦД2, ХСН і ХХН. Значимість різних механізмів у формуванні загального ефекту розрізняється залежно від основної причини ураження нирок, супутньої патології, метаболічних особливостей пацієнта, ступеня ішемії нирки тощо. Вона різниться

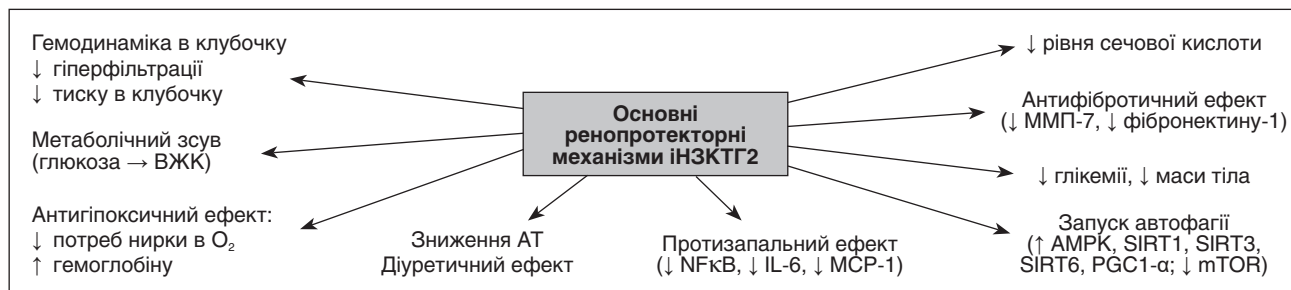


Рисунок 2. Основні ренопротекторні механізми іНЗКТГ2

Примітки: АТ — артеріальний тиск.

не тільки в кожного окремого пацієнта, але, імовірно, в одного й того самого пацієнта на різних стадіях захворювання. Утім, реалізація цих механізмів дозволяє запобігти розвитку/прогресуванню ниркової недостатності й подовжити життя пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Kluger A.Y., Tecson K.M., Barbin C.M., Lee A.Y., Lerma E.V., Rosol Z.P., Rangaswami J., Lepor N.E., Cobble M.E., McCullough P.A. Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME Trials: A Systematic Review. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2018 Jun 30. 19(2). 41-49. doi: 10.31083/j.rcm.2018.02.907.
2. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Martínez F.A. et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019 Nov 21. 381(21). 1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
3. Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R., Chertow G.M., Greene T., Hou F.F. et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* 2020 Oct 8. 383(15). 1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
4. Brenner B.M., Lawler E.V., Mackenzie H.S. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int.* 1996 Jun. 49(6). 1774-7. doi: 10.1038/ki.1996.265.
5. Cherney D.Z., Perkins B.A., Soleymanlou N., Maione M., Lai V., Lee A. et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014 Feb 4. 129(5). 587-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
6. Onishi A., Fu Y., Patel R., Darshi M., Crespo-Masip M., Huang W. et al. A role for tubular Na⁺/H⁺ exchanger NHE3 in the natriuretic effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2020 Oct 1. 319(4). F712-F728. doi: 10.1152/ajprenal.00264.2020.
7. Van Bommel E.J.M., Muskiet M.H.A., van Baar M.J.B., Toneneyck L., Smits M.M., Emanuel A.L. et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int.* 2020 Jan. 97(1). 202-212. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.013.
8. Kraus B.J., Weir M.R., Bakris G.L., Mattheus M., Cherney D.Z.I., Sattar N. et al. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate 'dip' upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Kidney Int.* 2021 Mar. 99(3). 750-762. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.031.
9. Adamson C., Docherty K.F., Heerspink H.J.L., de Boer R.A., Damman K., Inzucchi S.E. et al. Initial Decline (Dip) in Estimated Glomerular Filtration Rate After Initiation of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Insights From DAPA-HF. *Circulation.* 2022 Aug 9. 146(6). 438-449. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058910.
10. McCallum W., Tighiouart H., Ku E., Salem D., Sarnak M.J. Trends in Kidney Function Outcomes Following RAAS Inhibition in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Am. J. Kidney Dis.* 2020 Jan. 75(1). 21-29. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.05.010.
11. McCausland F.R., Lefkowitz M.P., Claggett B., Packer M., Senni M., Gori M. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition and renal outcomes across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2022 Sep. 24(9). 1591-1598. doi: 10.1002/ehf.2421.
12. Bobulescu I.A. Renal lipid metabolism and lipotoxicity. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010 Jul. 19(4). 393-402. doi: 10.1097/MNH.0b013e32833aa4ac.
13. Kang H.M., Ahn S.H., Choi P., Ko Y.A., Han S.H., Chinga F. et al. Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development. *Nat. Med.* 2015 Jan. 21(1). 37-46. doi: 10.1038/nm.3762.
14. Ferrannini E., Muscelli E., Frascerra S., Baldi S., Mari A., Heise T. et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Invest.* 2014 Feb. 124(2). 499-508. doi: 10.1172/JCI72227.
15. Mather A., Pollock C. Glucose handling by the kidney. *Kidney Int. Suppl.* 2011 Mar. (120). S1-6. doi: 10.1038/ki.2010.509.
16. Feng Y.Z., Ye Y.J., Cheng Z.Y., Hu J.J., Zhang C.B., Qian L. et al. Non-invasive assessment of early stage diabetic nephropathy by DTI and BOLD MRI. *Br. J. Radiol.* 2020 Jan. 93(1105). 20190562. doi: 10.1259/bjr.20190562.
17. Laursen J.C., Søndergaard-Heinrich N., de Melo J.M.L., Haddock B., Rasmussen I.K.B., Safavianesh F. et al. Acute effects of dapagliflozin on renal oxygenation and perfusion in type 1 diabetes with albuminuria: A randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *EClinicalMedicine.* 2021 Jun 28. 37. 100895. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100895.
18. Cai T., Ke Q., Fang Y., Wen P., Chen H., Yuan Q. et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition suppresses HIF-1 α -mediated metabolic switch from lipid oxidation to glycolysis in kidney tubule cells of diabetic mice. *Cell. Death Dis.* 2020 May 22. 11(5). 390. doi: 10.1038/s41419-020-2544-7.
19. Durante W., Behnammanesh G., Peyton K.J. Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Vascular Cell Function and Arterial Remodeling. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Aug 16. 22(16). 8786. doi: 10.3390/ijms22168786.
20. Mazidi M., Rezaie P., Gao H.K., Kengne A.P. Effect of Sodium-Glucose Cotransport-2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 43 Randomized Control Trials With 22 528 Patients. *J. Am. Heart Assoc.* 2017 May 25. 6(6). e004007. doi: 10.1161/JAHA.116.004007.
21. Heerspink H.J., Perkins B.A., Fitchett D.H., Husain M., Cherney D.Z. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation.* 2016 Sep 6. 134(10). 752-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.
22. Scholtes R.A., Muskiet M.H.A., van Baar M.J.B., Hesp A.C., Greasley P.J., Karlsson C. et al. Natriuretic Effect of Two Weeks of Dapagliflozin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Preserved Kidney Function During Standardized Sodium Intake: Results of the DAPASALT Trial. *Diabetes Care.* 2021 Feb. 44(2). 440-447. doi: 10.2337/dc20-2604.
23. Verma S., McMurray J.J.V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018 Oct. 61(10). 2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.

24. Herat L.Y., Magno A.L., Rudnicka C., Hricova J., Carnagarin R., Ward N.C. et al. SGLT2 Inhibitor-Induced Sympatho-inhibition: A Novel Mechanism for Cardiorenal Protection. *JACC Basic Transl. Sci.* 2020 Jan 29. 5(2). 169-179. doi: 10.1016/j.jacbs.2019.11.007.
25. Ye N., Jardine M.J., Oshima M., Hockham C., Heerspink H.J.L., Agarwal R. et al. Blood Pressure Effects of Canagliflozin and Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Insights From the CREDENCE Trial. *Circulation.* 2021 May 4. 143(18). 1735-1749. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048740.
26. Heerspink H.J.L., Perco P., Mulder S., Leierer J., Hansen M.K., Heinzel A., Mayer G. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia.* 2019. 62(7). 1154-1166. doi: 10.1007/s00125-019-4859-4.
27. Novikov A., Fu Y., Huang W., Freeman B., Patel R., van Ginkel C. et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2019 Jan 1. 316(1). F173-F185. doi: 10.1152/ajprenal.00462.2018.
28. Yip A.S.Y., Leong S., Teo Y.H., Teo Y.N., Syn N.L.X., See R.M. et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2022 Mar 23. 13. 20406223221083509. doi: 10.1177/20406223221083509.
29. Schork A., Saynisch J., Vosseler A., Jaghutriz B.A., Heyne N., Peter A. et al. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019 Apr 5. 18(1). 46. doi: 10.1186/s12933-019-0852-y.
30. Mulyadi L., Stevens C., Munro S., Lingard J., Bermingham M. Body fat distribution and total body fat as risk factors for microalbuminuria in the obese. *Ann. Nutr. Metab.* 2001. 45(2). 67-71. doi: 10.1159/000046708.
31. Packer M. Role of Deranged Energy Deprivation Signaling in the Pathogenesis of Cardiac and Renal Disease in States of Perceived Nutrient Overabundance. *Circulation.* 2020 Jun 23. 141(25). 2095-2105. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045561.
32. Packer M. Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. *Circulation.* 2022 Nov. 146(18). 1383-1405. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061732.
33. Yang L., Liang B., Li J., Zhang X., Chen H., Sun J., Zhang Z. Dapagliflozin alleviates advanced glycation end product induced podocyte injury through AMPK/mTOR mediated autophagy pathway. *Cell. Signal.* 2022 Feb. 90. 110206. doi: 10.1016/j.cellsig.2021.110206.
34. Faridvand Y., Kazemzadeh H., Vahedian V., Mirzajanzadeh P., Nejabati H.R., Safaie N. et al. Dapagliflozin attenuates high glucose-induced endothelial cell apoptosis and inflammation through AMPK/SIRT1 activation. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2022 Jun. 49(6). 643-651. doi: 10.1111/1440-1681.13638.

Отримано/Received 12.01.2023

Рецензовано/Revised 23.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 26.01.2023 ■

Information about authors

Y. M. Lutay, MD, PhD, Associate Professor, Intensive Therapy and Resuscitation Department, State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician M.D. Strazhesko" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ymlutay@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1776-8003>

O.M. Parkhomenko, MD, PhD, Professor, corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of Intensive Therapy and Resuscitation Department, State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician M.D. Strazhesko" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: aparkhomenko@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-3563-9627>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Ya.M. Lutai, A.M. Parkhomenko

State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician M.D. Strazhesko" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Mechanisms of renoprotective action of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (gliflozins): a clinician's view

Abstract. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) are a group of drugs that block the enzyme responsible for the reabsorption of glucose and sodium in the proximal part of the nephron. They appeared in clinical practice about a decade ago for the treatment of type 2 diabetes mellitus, but the first clinical studies showed the potential of these agents in preventing cardiovascular and renal events. Among the main mechanisms of the renoprotective effect of SGLT2i, the following are distinguished now: 1) reduction of hyperfiltration/pressure in the glomerulus (narrowing of the afferent and dilation of the efferent arterioles); 2) metabolic shift towards the use of free fatty acids for obtaining energy (increasing energy efficiency and reducing lipotoxic damage to cells); 3) antihypoxic effect (direct — due to a decrease in oxygen needs and indirect — due to an increase in hemoglobin); 4) reduction of pressure and fluid overload; 5) anti-inflammatory and antifibrotic effects; 6) other effects (de-

crease in glycaemia, body weight, uric acid level, etc.). Presumably, SGLT2i administration causes a universal cellular reaction (autophagic flux), which leads to improved energy efficiency, reduces cellular stress and increases the resistance of cells to overload. The significance of various mechanisms in the formation of the overall effect differs depending on the main cause of kidney damage, concomitant pathology, metabolic characteristics of the patient, degree of kidney ischemia, etc. It is different not only in each individual patient, but, probably, in the same patient at different stages of the disease. However, the implementation of these mechanisms allows preventing the development/progression of kidney failure and prolonging the life of patients.

Keywords: sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; mechanisms of renoprotection; glomerular hyperfiltration; chronic kidney disease; prevention

Цирюк О.І.¹, Цейслер Ю.В.¹, Струбчевська К.Р.³, Козик М.О.³,
Остапченко Д.І.¹, Короткий О.Г.¹, Тимошенко І.О.²

¹ Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

³ Лікарня Бомонт Роял Оук, Мічиган, США

Взаємозв'язок дефіциту вітаміну D з метаболічними порушеннями

Резюме. Останніми роками було доведено, що одним із факторів метаболічних порушень є гіповітаміноз D. Вважають, що дефіцит вітаміну D спричиняє підвищення інсулінорезистентності й зниження секреції інсуліну, унаслідок чого виникають цукровий діабет та ожиріння. З такими метаболічними порушеннями тісно пов'язана серцево-судинна патологія. Показано, що вітамін D демонструє складний багатоступеневий метаболізм і діє як гормон на багато позаскелетних мішеней. У поданому огляді проведено комплексний аналіз сучасної літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, а також у базах даних державних наукових бібліотек України, Європейського Союзу, Великої Британії, США та інших країн з метою виявлення й аналізу наукових публікацій, у яких обговорювалися різноманітні біологічні ефекти вітаміну D і його застосування в комплексній терапії різноманітних патологічних станів. Крім відомої раніше ролі вітаміну D у метаболізмі кальцію і регуляції роботи опорно-рухового апарату, за останні роки було відкрито широкий спектр його плейотропних ефектів. Сучасні дослідження виявили зв'язок між низькими рівнями вітаміну D і розвитком нейрокогнітивної дисфункції, психічних і неврологічних порушень, безплідності, імунної реактивності й аутоімунних порушень, різними видами раку, серцево-судинними патологіями. Окремо стоять дослідження, що показали зв'язок дефіциту вітаміну D з майже всіма аспектами метаболічного синдрому, а саме із цукровим діабетом 1-го і 2-го типів, глікемією, дисліпідемією, ожирінням, артеріальною гіпертензією та інсулінорезистентністю. Зроблено висновок, що дані сучасної літератури стосовно ефективності вітаміну D у лікуванні й профілактиці метаболічних порушень і структурно-функціональних змін печінки при цукровому діабеті й неалкогольній жировій хворобі доволі суперечливі: поряд із численним пулом публікацій про дієве застосування вітаміну D трапляються дослідження щодо непідтвердженої ефективності терапії і навіть токсичності при вказаних патологіях.

Ключові слова: огляд; дефіцит вітаміну D; неалкогольна жирова хвороба печінки; цукровий діабет; інсулінорезистентність

Тривалий час провідними причинами смерті у світі незмінно залишаються захворювання серцево-судинної системи. Слід зазначити, що серцево-судинна патологія тісно пов'язана з такими метаболічними порушеннями, як цукровий діабет (ЦД) та ожиріння [1]. За даними дослідників [2], Україна посіла перше місце в рейтингу європейських країн з найвищою смертністю від серцево-судинних захворювань (ССЗ), пов'язаних з неповноцінним харчуванням і ожирінням.

Останнім часом одним із факторів ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу і метаболічного синдрому вважають недостатність вітаміну D, який підвищує інсулінорезистентність (ІР) і знижує секрецію інсуліну [3, 4]. Відкриття рецепторів гормонально-активних форм вітаміну D і їх синтез у клітинах «нетрадиційних» для цього вітаміну органів і тканин передбачає ширший спектр фізіологічних ефектів вітаміну, ніж вважали раніше [5]. На сьогодні відомі кілька механізмів дії вітаміну D на ен-

докринну частину підшлункової залози, зокрема безпосередня стимуляція секреції інсуліну шляхом активування рецепторів у β -клітинах. У результаті спостерігається локальна активація ферментом 1α -гідроксилазою, що призводить до внутрішньоклітинної регуляції кальцію і, відповідно, збільшення секреції інсуліну. Також активна форма вітаміну D може безпосередньо впливати на транскрипцію гена інсуліну [6].

Встановлено, що за рахунок регуляції концентрації позаклітинного кальцію, наявності рецепторів у скелетних м'язах та активації δ -рецепторів проліфератором пероксисом (PPAR- δ) — транскрипційним фактором, який бере участь у метаболізмі жирних кислот у жировій тканині та скелетних м'язах, вітамін D може покращувати чутливість периферичних тканин до інсуліну [7]. Крім того, вітамін D може знижувати концентрацію апоптотичного фрагмента M30 цитокератину 18 як маркера пошкодження печінки [8]. Отже, вітамін D бере активну участь як в інсулінозалежній секреції, так і в IP, що є двома основними ланками патогенезу ЦД2. Враховуючи ключову роль запалення в розвитку структурно-функціональних змін у тканинах печінки при ЦД2 і той факт, що компоненти системи регуляторних протеїнів (RANK, RANKL, OPG, остеокальцин, рецептори вітаміну D (VDR)) експресуються в макрофагах і впливають на запальні реакції, можна припустити, що зміни рівнів OPG і RANKL при ЦД2 можуть відображати характер модуляції NF- κ B-опосередкованих запальних процесів у печінці.

Отже, зараз у науковій літературі активно обговорюються молекулярні механізми протизапальної і гепатопротекторної дії вітаміну D і загалом наукове обґрунтування його ефективного застосування в клініці ЦД2. Підходи й показання до комплексного лікування вітамін-D-дефіцитних станів у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) і ЦД2 також залишаються недостатньо розробленими. У зв'язку з чим метою даної роботи був глибокий, всебічний аналіз найсучасніших наукових відомостей щодо взаємозв'язку дефіциту вітаміну D з метаболічними порушеннями й структурно-функціональними змінами печінки при ЦД2 та ефективності вітаміну D у профілактиці й корекції цих станів.

Пандемія дефіциту вітаміну D

Вітамін D є секостероїдним гормоном, який активно вивчається протягом останніх 30 років, і розуміння його ролі в підтримці гомеостазу все більше розширюється. Його дефіцит супроводжується широким спектром проявів і є глобальною причиною занепокоєння світової спільноти в галузі охорони здоров'я [8].

Дефіцит вітаміну D визнаний пандемією з багатьма негативними наслідками для здоров'я у багатьох країнах світу [9].

У зв'язку з критичною роллю сонячного світла у синтезі вітаміну D будь-який екзогенний фактор, що впливає на цей механізм, наприклад зменшення інтенсивності ультрафіолетового випромінювання, забруднення атмосфери, сонцезахисні косметичні засоби, меланін, місцевість, погодні умови, спосіб життя тощо, може сприяти дефіциту вітаміну D [10]. Крім того, чис-

ленні ендогенні фактори, такі як змінений метаболізм, порушення всмоктування вітаміну або недостатнє споживання їжі, можуть впливати на вироблення вітаміну D і викликати його дефіцит [11].

У 2011 році Міжнародний інститут медицини встановив, що для нормального функціонування і збереження здоров'я людини рівень неактивної форми вітаміну D — 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D) має бути не менше за 20 нг/мл [12]. У тому ж році Ендокринне товариство в «Практичному посібнику з вітаміну D» визначило вміст 25(OH)D як недостатність (< 20 нг/мл), дефіцит (21–29 нг/мл) і достатній рівень (принаймні 30 нг/мл) [13].

Підраховано, що приблизно 30 % дітей і 60 % дорослих зазнають дефіциту вітаміну D [14]. Основна причина такої невтішної статистики — недостатній час перебування на сонці, особливо в північних країнах, оскільки синтез вітаміну D був і є основним шляхом надходження його до організму [10]. Лише невелика частина продуктів містить натуральний вітамін D. До них належить жирна риба, така як лосось, скумбрія та оселедець. Деяка кількість вітаміну D присутня в червоному м'ясі, у тому числі в яловичині й свинині, у м'ясі птиці, що відгодовується з додаванням до раціону вітаміну D. У північних і крайніх південних широтах важливими джерелами вітаміну D є підшкірний жир тюленів, китів і печінка білого ведмеда [15].

До групи ризику за дефіцитом вітаміну D входять вагітні жінки, люди з високою пігментацією шкіри, а також люди з ожирінням, діти й дорослі, перебування яких під сонячними променями обмежене [16]. Окремою глобальною проблемою є дефіцит вітаміну D у дітей. Наприклад, у Сполучених Штатах 50 % дітей віком 1–5 років і 70 % дітей віком 6–11 років мали вміст 25(OH)D < 30 нг/мл [17]. Аналогічна картина спостерігається і в Європі, Китаї, Індії, на Близькому Сході й у Південній Америці [14]. Можливими причинами дефіциту можна вважати недостатнє споживання молочних продуктів, надмірну вагу й використання сонцезахисних засобів.

У 2013 році журнал Autoimmunity Reviews опублікував огляд [18] щодо впливу вітаміну D на різні аспекти здоров'я людини. Було зроблено висновок, що дефіцит і недостатність вітаміну D впливають на загальну смертність. Дефіцит вітаміну D прямо або опосередковано може бути пов'язаний з такими патологіями, як порушення опорно-рухового апарату (м'язова слабкість, падіння, переломи, карієс у дітей), пародонтит, серцево-судинні захворювання, ЦД 1-го і 2-го типів і метаболічний синдром, нейрокогнітивна дисфункція, психічні й неврологічні порушення, безплідність і побічні ефекти під час вагітності й пологів, запальні процеси, імунні й автоімунні порушення, інфекційні захворювання, різні види раку [8].

Взаємозв'язок дефіциту вітаміну D, патології опорно-рухового апарату й серцево-судинної системи

У пацієнтів з дефіцитом вітаміну D відзначається м'язово-скелетний біль, який часто помилково приймають за фіброміалгію, синдром хронічної втоми й міозит. Недостатність вітаміну D призводить до остео-

порозу, а також може викликати саркопенію в людей похилого віку [19]. З цієї причини рівень 25(OH)D може бути індикатором функціональної втрати кісткової і м'язової маси [19]. Дефіцит 25(OH)D викликає активацію м'язових шляхів, відповідальних за деградацію білка, збільшуючи втрату м'язової маси [20]. Клітина визначається як старіюча, коли відбувається зупинка клітинного циклу і/або її теломери стають занадто короткими, викликаючи пошкодження ДНК на кінцях хромосом [21]. У цьому контексті кальцитріол (1,25-дигідроксивітамін D₃), найбільш активна біологічна форма вітаміну D, справляє регулюючий вплив на білки, що беруть участь у клітинному циклі (наприклад, цикліни й циклінзалежні кінази) і клітинній проліферації [22]. Це приводить до інгібування їх експресії та індукції зупинки клітинного циклу. Патогенез майже всіх захворювань суглобів (остеоартрит, ревматоїдний артрит, реактивний артрит, інфекційний артрит, ідіопатичний анкілозуючий спондилоартрит, подагричний артрит) пов'язаний з поширенням запалення [23].

Важливою є взаємодія вітаміну D з позаскелетними тканинами, що сприяє відновленню пошкоджених ділянок, а також знижує ризик інфікування, особливо в спортсменів [24]. Враховуючи важливість цього для спорту, слід наголосити, що дефіцит вітаміну D досить часто трапляється в спортсменів і може викликати остеопороз [25].

Як згадувалося у вступі, провідними причинами смерті у світі є захворювання, асоційовані із серцево-судинними патологіями, які, у свою чергу, тісно пов'язані із ЦД та ожирінням. Дослідження останніх років показали, що дефіцит вітаміну D може призводити до артеріальної гіпертензії, яка є фактором ризику атеросклеротичного процесу [26]. Крім того, дослідники стверджують, що дефіцит D активує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, що може призвести до гіпертрофії серця й збільшення ризику ССЗ. Так само епідеміологічні дані дають підставу припускати, що рівень вітаміну D у плазмі обернено пропорційний захворюванню серця після гострого інфаркту міокарда. Дослідження *in vitro* показали, що вітамін D може уповільнювати прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС). Завдяки цьому механізму вітамін D може зменшити запалення судин і прояви атеросклерозу. Результати показали, що дефіцит вітаміну D значною мірою пов'язаний з тяжкістю ІХС. У дослідженнях *in vivo* в мишей після інфаркту міокарда вітамін D значно зменшував площу фіброзного рубця в лівому шлуночку [27]. До того ж у мишей при додаванні кальцитріолу зменшувалось витончення стінки лівого шлуночка після інфаркту міокарда.

Дефіцит вітаміну D призводить до підвищення жорсткості артерій і посилення ендотеліальної дисфункції в кровоносних судинах і сприяє атерогенезу. Тяжкий дефіцит D викликає зміну адаптивної імунної відповіді, що сприяє судинній дисфункції, ІР та атеросклерозу [28]. Крім того, низький рівень вітаміну D у сироватці крові може викликати патологічну гіпертрофію міокарда, підвищення артеріального тиску. Ці зміни підтверджують припущення, що недостатній рівень вітаміну D може порушити кардіореспіраторну здатність, впливаючи на

забезпечення м'язів киснем і поживними речовинами. Отже, можна зробити висновок, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з артеріальною гіпертензією, інфарктом міокарда та інсультом, а також іншими захворюваннями, асоційованими із серцево-судинними патологіями, зокрема з хронічною обструктивною хворобою легень.

У той же час М. Abboud [39] на прикладі восьми рандомізованих клінічних випробувань і п'яти метааналізів показав, що добавки вітаміну D неефективні щодо зниження систолічного й діастолічного артеріального тиску в дітей і підлітків з ожирінням. Однак призначення вітаміну D позитивно впливало на поліпшення функції ендотелію, зниження продукції прозапальних цитокінів, регуляцію активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, запобігання вторинному гіперпаратиреозу.

Дефіцит вітаміну D і ризик розвитку ожиріння і ЦД2

ВООЗ оголосила ожиріння неінфекційною епідемією. Основною причиною ожиріння є переїдання і малорухливий спосіб життя. У XX столітті головною метою людства, знесиленого війнами, неврожайністю й голодом, була перемога над голодом. І людство впоралося з цим завданням завдяки промисловій революції. Після Другої світової війни технічний прогрес у виробництві продуктів харчування призвів до здешевлення продуктів харчування, зміни їх обробки й зниження фізичної активності. Населення світу стало споживати менше здорової їжі та більше солі, жиру, цукру, стимуляторів апетиту. Останніми десятиліттями кількість людей з надмірною вагою критично збільшилася. Головна мета людства в XXI столітті — боротьба з переїданням. Тому профілактика ожиріння і пов'язаних з ним захворювань, особливо ЦД2, є пріоритетом для охорони здоров'я [30].

ЦД — найнебезпечніший виклик людству, ще одна неінфекційна епідемія XXI століття [31]. Сьогодні у світі налічується 537 млн хворих на ЦД, а до 2040 р. їх кількість може збільшитися до 783 млн [32].

Добавки вітаміну D₃ можуть допомогти запобігти ЦД в осіб з високим ризиком його розвитку. Було показано, що люди з предіабетом зазвичай мають нижчі концентрації 25(OH)D у сироватці, ніж люди з нормальним рівнем глюкози [33]. Крім того, ризик розвитку ЦД набагато вищий в осіб із предіабетом з дефіцитом вітаміну D [34].

Кальцій також може бути корисним для зниження ризику ЦД через його вплив на вивільнення інсуліну і непрямий вплив на втрату ваги. Отже, добавки вітаміну D у поєднанні з кальцієм потенційно можуть зупинити прогресування ЦД [35].

Цей факт підтверджується метааналізом, опублікованим у Journal of the Endocrine Society [35], у якому оцінювалися 28 досліджень, серед них 11 були присвячені особам з предіабетом, а 16 — групам високого ризику. Встановлено значний ефект споживання вітаміну D на ІР і гіперглікемію. Добавки вітаміну D і підвищені концентрації 25(OH)D у сироватці покращували чутливість до інсуліну (зниження індексу резистентності до інсуліну HOMA-IR, метаболізм глюкози і глікемічний контроль — зниження глікованого гемоглобіну (HbA1c)). Рівень 25(OH)D понад 86 нмоль/л може покращити

метаболізм глюкози і реакцію інсуліну в осіб із предіабетом. Концентрації 25(OH)D у сироватці вище від 86 нмоль/л були досягнуті при призначенні вітаміну D у дозі 88 мкг/добу (3500 МО/д) з урахуванням маси тіла.

На сьогодні все більше доказів того, що низький рівень вітаміну D є фактором, який сприяє розвитку як ЦД1 [36], так і ЦД2 [37]. Обидва ці стани пов'язані із запаленням, а ЦД1 також пов'язаний з аутоімунною патологією. Дійсно, дослідження на тваринах і людях підтверджують думку про те, що добавки вітаміну D можуть знижувати захворюваність на ЦД1 і, можливо, ЦД2 і здатні покращувати метаболічний контроль у пацієнтів із цукровим діабетом [38]. Гіповітаміноз D пов'язаний з підвищеним ризиком гіперглікемії як в осіб із ЦД, так і в пацієнтів без діабету [39]. Крім того, недавній метааналіз 19 рандомізованих контрольованих досліджень показав, що добавки вітаміну D здатні покращувати нейророботичний статус у пацієнтів із ЦД2 [40].

М. Aludwan та співавт. продемонстрували, що дефіцит вітаміну D у пацієнтів із ЦД2 пов'язаний з більш вираженою ІР, ожирінням і поганим глікемічним контролем порівняно з пацієнтами з нормальним значенням або недостатністю вітаміну D. Використання метформіну незалежно від рівня HbA1c пов'язане з дефіцитом вітаміну D₃. З іншого боку, не було знайдено жодного суттєвого зв'язку між рівнем вітаміну D₃ і функціональною активністю β-клітин [41].

Відомі деякі патофізіологічні механізми ролі вітаміну D у патогенезі ЦД. Було виявлено, що зниження секреції інсуліну пов'язане з дефіцитом D, а оптимізація 25(OH)D у сироватці після прийому вітаміну D відновлює секрецію інсуліну й покращує метаболізм глюкози, знижує толерантність до глюкози й підвищує чутливість до інсуліну [42].

Встановлено [43], що здатність шкіри виробляти вітамін D не змінюється при ожирінні. Однак підвищення рівня вітаміну D₃ у сироватці після перебування на сонці було на 57 % меншим у людей з ожирінням порівняно з людьми без нього. Рівень вітаміну D₃ у сироватці після перорального прийому був однаково підвищеним у пацієнтів з ожирінням і без нього. Це підтверджує гіпотезу про знижене вивільнення ендогенного вітаміну D у кровотік через його більше накопичення в підшкірній жировій клітковині у людей з ожирінням.

Взаємозв'язок між НАЖХП і дефіцитом вітаміну D

Сучасна наукова література вказує, що низький рівень вітаміну D у сироватці також може бути причиною НАЖХП [44]. Концепція НАЖХП поєднує низку клінічних і морфологічних змін у печінці, таких як неалкогольний стеатоз, стеатогепатит, фіброз і цироз печінки, що розвиваються у хворих, які не вживають алкоголь у гепатотоксичних дозах. На сьогодні, за даними епідеміологічних досліджень, НАЖХП вважається одним з найпоширеніших хронічних захворювань печінки [45] і є предметом пильної уваги лікарів різних спеціальностей, особливо ендокринологів. Найвні переконливі докази того, що НАЖХП є невід'ємним компонентом метаболічного синдрому і корелює з розвитком ЦД2

[46]. У пацієнтів із ЦД2, асоційованим з ожирінням, поширеність НАЖХП може досягати 80–90 %. За епідеміологічними даними, поширеність НАЖХП серед хворих на ЦД2 становить 69,4 %. Поєднання НАЖХП і ЦД2 у 2–2,5 рази збільшує ризик розвитку цирозу печінки й гепатоцелюлярної карциноми і посідає четверте місце серед причин смерті при ЦД2.

Вчені визначили провідну роль мітоген-активованих протеїнкіназ і NF-κB-опосередкованих запальних процесів щодо тяжкості НАЖХП і дефіциту вітаміну D [3]. Справді, гіповітаміноз D пов'язаний з тяжкістю НАЖХП. Відповідно до результатів досліджень добавки вітаміну D можуть покращити ліпідний профіль і медіатори запалення порівняно з плацебо. Оскільки ожиріння спричиняє запалення та ІР, які є основними причинами НАЖХП, зниження маси тіла вважається стандартним способом лікування цього захворювання. Також результати метааналізу показали, що в пацієнтів із НАЖХП на 26 % підвищений ризик дефіциту вітаміну D порівняно з контрольною групою [46]. Вітамін D може безпосередньо впливати на метаболізм печінки. Рецептори вітаміну D присутні в гепатоцитах, і їх експресія може зменшувати запалення при хронічному захворюванні печінки [47]. Дослідження *in vitro* показали, що VDR підвищує чутливість до інсуліну за рахунок збільшення експресії переносника глюкози 4 у м'язах і модуляції [48]. Також було показано, що вітамін D має антифібротичну, антипроліферативну й протизапальну дію на печінку [49]. Більш того, вітамін D може знижувати концентрацію апоптотичного фрагмента M30 цитокератину 18 як маркера ушкодження печінки [50]. Дослідження на тваринах показали, що високі рівні кальцію можуть знижувати масу тіла за рахунок зниження синтезу жирних кислот і посилення ліполізу [51].

У той же час було виявлено, що добавки з вітаміном D можуть не покращувати параметри антропометричного й глікемічного індексів у пацієнтів із НАЖХП [11].

Нещодавнє дослідження показало, що в пацієнтів із ЦД2 і супутньою НАЖХП найвищі значення індексу стеатозу печінки (HSI) і жирової дистрофії печінки (FLI) діагностовані при дефіциті вітаміну D порівняно з оптимальною групою (HSI — $43,34 \pm 6,59$ проти $39,67 \pm 4,37$; $p = 0,032$, і FLI — $79,21 \pm 19,61$ проти $64,96 \pm 17,72$; $p = 0,007$). Тригліцеридний і глюкозний індекси також незначно зростали паралельно з погіршенням стану D₃ ($p = 0,175$). У багатовимірному логістичному регресійному аналізі всі показники стеатозу не залежали від активності трансаміназ, індексу маси тіла й тривалості ЦД2, пов'язаної з дефіцитом вітаміну D [52].

Відповідно до результатів недавніх систематичних оглядів, метааналізу перехресних досліджень і досліджень «випадок — контроль», рівні 25(OH)D були значно нижчими в пацієнтів з НАЖХП, ніж у контрольній групі [52]. Вчені вважають, що нижчі рівні 25(OH)D у пацієнтів із НАЖХП можуть сприяти прогресуванню захворювання.

Точний механізм дефіциту вітаміну D і НАЖХП поки що невідомий. Дослідження на тваринах показали, що підвищення рівня 25(OH)D у сироватці за допомогою фототерапії може інгібувати розвиток НАЖХП у щурів за рахунок зменшення запалення, апоптозу й фіброзу

гепатоцитів [53]. Крім того, вітамін D, діючи на активовані проліфератором пероксисом рецептори, може модулювати метаболізм вільних жирних кислот (ВЖК), тим самим знижуючи індуковану вітаміном D резистентність до ВЖК у крові. Отже, дефіцит вітаміну D через збільшення кількості ВЖК у кровотоку й гепатоцитах може погіршити прогресування НАЖХП [54].

Вітамін D може запобігати активації зірчастих клітин у печінці, що збільшує клітинну трансформацію та проліферацію. Дослідження на тваринах показали, що вплив вітаміну D на проліферацію зірчастих клітин пов'язаний з антифібротичною дією [55]. Описані вище ефекти свідчать про перспективи застосування вітаміну D для лікування НАЖХП за рахунок пригнічення накопичення ліпідів у клітинах печінки [56].

На відміну від вищезазначеного N. Sharifi та співавт. [55] показали, що вітамін D не справляє статистично значущого впливу на ферменти печінки, окиснювальний стрес і запалення в пацієнтів із НАЖХП.

Використання вітаміну D у пацієнтів із ЦД2 і НАЖХП

На сьогодні важливою та актуальною проблемою є пошук оптимального шляху й нових нетоксичних підходів до профілактики й лікування ЦД2, які можна було б покращити для компенсації та корекції діабетичних ускладнень, особливо НАЖХП [56]. Комплексна терапія НАЖХП заснована на таких основних принципах: поступове зниження маси тіла, оптимізація фізичної активності, харчування, відміна всіх потенційно гепатотоксичних препаратів, корекція метаболічних порушень, лікування ІР, гіперглікемії, а також дисліпідемії, окиснювального стресу [57].

Останнім часом дефіцит вітаміну D, що може підвищувати ІР і знижувати секрецію інсуліну, розглядають як один з найважливіших факторів при вивченні ЦД2 [58]. Гіпокальціємія, що розвивається на тлі дефіциту вітаміну D, може викликати зниження індукованої глюкозою секреції інсуліну в β -клітинах. Клінічні дослідження підтверджують, що вітамін D бере участь у модуляції імунних реакцій при різних запальних та автоімунних захворюваннях [59].

У даний час розглядаються два ключові механізми впливу вітаміну D на фізіологічні процеси — на генетичному рівні й через негеномні ефекти: модифікація структурно-функціонального стану біологічних мембран і зміна активності регуляторних пептидів. Також залишається недостатньо вивченою патогенетична роль порушення метаболізму вітаміну D і реалізація VDR-опосередкованих гормональних ефектів $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у механізмі патології печінки при ЦД2. Передбачається, що зниження рівня активних метаболітів вітаміну D в організмі при даній патології обумовлене зменшенням всмоктування вітаміну слизовою оболонкою тонкої кишки, а також клітинами печінки, порушенням транспорту й інгібуванням вітамін-D-25-гідроксилазними системами печінки.

Гормональна форма вітаміну D ефективно регулює синтез цитокінів у різних тканинах [60]. На молекулярному рівні цей ефект може реалізовуватись через

VDR-опосередковану транскрипційну активацію NF- κ B і виражати залежність від цього гена фактора транскрипції. Запалення в умовах ЦД2 може включати тонкі зовнішні взаємодії клітин різного типу, інтегруючими компонентами взаємодії яких є система цитокінів.

На відміну від цих досліджень у працях I. Barchetta і співавт. [52] застосування холекальциферолу в дозі 2000 МО/добу не змінювало експресію медіаторів запалення в пацієнтів із ЦД2, асоційованим із НАЖХП.

Крім того, у 2016 році в Діабетичному центрі Університету Сапієнца (Рим, Італія) було проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження щодо призначення високих доз перорального вітаміну D (2000 МО на день протягом 24 тижнів), яке показало, що нутрицевтичне втручання, засноване на пероральному прийомі високих доз вітаміну D, не мало впливу на жирову тканину печінки в пацієнтів із ЦД2 і НАЖХП, тобто додавання холекальциферолу не поліпшувало ні рівні трансаміназ, ні рівні сироваткових біомаркерів, специфічних для пошкодження печінки й фіброгенезу, таких як людський цитокератин 18-M30 (СК18-M30) і N-кінцевий пропептид проколагену III (P3NP). Так само клінічні маркери печінкової недостатності при НАЖХП, такі як співвідношення АСТ/АЛТ і FLI, не показали значних змін після прийому вітаміну D [61]. Автори також перевірили гіпотезу про участь вітаміну D у модуляції ІР, метаболічного профілю й глікемічного контролю в цих пацієнтів, але жодний параметр суттєво не змінився після 24 тижнів лікування вітаміном D порівняно з плацебо. Так само добавки вітаміну D не виявляли специфічного впливу на функцію ендотелію і субклінічний атеросклероз. Крім того, оскільки не в усіх учасників дослідження був початково низький рівень $25(\text{OH})\text{D}$, автори припустили, що добавки з вітаміном D можуть позитивно впливати на НАЖХП тільки в пацієнтів з гіповітамінозом D, але додаткові тести не підтвердили цю гіпотезу, і це пояснюється тим, що дослідники спостерігали аналогічну реакцію в пацієнтів з нормальним або зниженим рівнем $25(\text{OH})\text{D}$ на початку дослідження [61].

Однак останні дані метааналізу, у якому аналізувалися тільки клінічні рандомізовані контрольовані дослідження вітаміну D для лікування ЦД2 у поєднанні з НАЖХП, вказують на ефективність і обґрунтованість використання вітаміну D при зазначеній патології [62].

Висновки

Отже, дані сучасної літератури суперечливі, у більшості досліджень стверджується про ефективність лікування вітаміном D хворих на НАЖХП і ЦД2 [63], тоді як інші доводять неефективність [64] і навіть токсичність його застосування [65]. Вищевикладене зумовлює необхідність глибокого й всебічного вивчення важливої наукової проблеми, що полягає в необхідності експериментального обґрунтування ефективності вітаміну D для профілактики й корекції метаболічних порушень і структурно-функціональних змін печінки при ЦД2.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Chawla R., Madhu S., Makkar B., Ghosh S., Saboo B., Kalra S. RSSDI-ESI clinical practice recommendations for the management of type 2 diabetes mellitus 2020. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2020. 24. 1. doi:10.4103/ijem.ijem_225_20.
2. Meier T., Gräfe K., Senn F., Sur P., Stangl G.I., Dawczynski C., März W. et al. Cardiovascular mortality attributable to dietary risk factors in 51 countries in the WHO European Region from 1990 to 2016: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study. *Eur. J. Epidemiol.* 2019. 34. 37–55. doi:10.1007/s10654-018-0473-x.
3. Nelson J.E., Roth C.L., Wilson L.A., Yates K.P., Aouizerat B., Morgan-Stevenson V., Whalen E. et al. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of non-alcoholic steatohepatitis in adults with non-alcoholic fatty liver disease: Possible role for MAPK and NF- κ B? *Am. J. Gastroenterol.* 2016. 111. 852–863. doi:10.1038/ajg.2016.51.
4. Falalyeyeva T., Komisarenko I., Yanchyshyn A., Kovalchuk O., Lozko Y., Tsyryuk O., Fagoonee S., Kobylak N. Vitamin D in the prevention and treatment of type-2 diabetes and associated diseases: a critical view during COVID-19 time. *Minerva Biotechnol. Biomol. Res.* 2021. 33. 65–75. doi: 10.23736/S2724-542X.21.02766-X.
5. Pankiv V., Yuzvenko T., Pashkovska N., Pankiv I. The relationship between serum vitamin D concentrations and development of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022. 18(8). 432–435. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.8.2022.1221>.
6. Hairi M., Zohdi S. Effect of Vitamin D on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Clinical Trials. *Int. J. Prev. Med.* 2019. 10. 14. doi:10.4103/ijpvm.ijpvm_499_17.
7. Mazanova A., Shymanskyi I., Lisakovska O., Hajiyeveva L., Komisarenko Y., Veliky M. Effects of Cholecalciferol on Key Components of Vitamin D-Endo/Para/Autocrine System in Experimental Type 1 Diabetes. *Int. J. Endocrinol.* 2018. 2018. 2494016. doi: 10.1155/2018/2494016.
8. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017. 18(2). 153–165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1. PMID: 28516265.
9. Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M., Neuwersch-Sommeregger S., Köstenberger M., Tmava Berisha A., Martucci G. et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020. 74(11). 1498–1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y.
10. Cashman K.D. Vitamin D. Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif. Tissue Int.* 2020. 106(1). 14–29. doi: 10.1007/s00223-019-00559-4.
11. Pfothenauer K.M., Shubrook J.H. Vitamin D Deficiency, Its Role in Health and Disease, and Current Supplementation Recommendations. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2017. 117(5). 301–305. doi: 10.7556/jaoa.2017.055. PMID: 28459478.
12. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K., Durazo-Arvizu R.A. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Jan. 96(1). 53–8. doi: 10.1210/jc.2010-2704.
13. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96(7). 1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
14. Roth D.E., Abrams S.A., Aloia J., Bergeron G., Bourassa M.W., Brown K.H., Calvo M.S. et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018. 1430(1). 44–79. doi: 10.1111/nyas.13968.
15. Benedik E. Sources of vitamin D for humans. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2022. 92(2). 118–125. doi: 10.1024/0300-9831/a000733. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34658250.
16. Pérez-López F.R., Pilz S., Chedraui P. Vitamin D supplementation during pregnancy: an overview. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2020. 32(5). 316–321. doi: 10.1097/GCO.0000000000000641. PMID: 32487800.
17. Kumar J., Muntner P., Kaskel F.J., Hailpern S.M., Melamed M.L. Prevalence and Associations of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in US Children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics*. 2009. 124. e362–e370. doi: 10.1542/peds.2009-0051.
18. Pludowski P., Holick M.F., Pilz S., Wagner C.L., Hollick B.W., Grant W.B. et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality — a review of recent evidence. *Autoimmun. Rev.* 2013. 12(10). 976–89. doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.004.
19. Kupisz-Urbańska M., Pludowski P., Marciniowska-Sucho-wierska E. Vitamin D Deficiency in Older Patients-Problems of Sarcopenia, Drug Interactions, Management in Deficiency. *Nutrients*. 2021. 13(4). 1247. doi: 10.3390/nu13041247.
20. Abiri B., Vafa M. Vitamin D and Muscle Sarcopenia in Aging. *Methods Mol. Biol.* 2020. 2138. 29–47. doi: 10.1007/978-1-0716-0471-7_2. PMID: 32219739.
21. Bonaldo P., Sandri M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis. Model. Mech.* 2013. 6(1). 25–39. doi: 10.1242/dmm.010389. PMID: 23268536; PMCID: PMC3529336.
22. Pusceddu I., Farrell C.J., Di Pierro A.M., Jani E., Herrmann W., Herrmann M. The role of telomeres and vitamin D in cellular aging and age-related diseases. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015. 53(11). 1661–78. doi: 10.1515/cclm-2014-1184. PMID: 25803084.
23. Korotkyi O., Huet A., Dvorshchenko K., Kobylak N., Falalyeyeva T., Ostapchenko L. Probiotic Composition and Chondroitin Sulfate Regulate TLR-2/4-Mediated NF- κ B Inflammatory Pathway and Cartilage Metabolism in Experimental Osteoarthritis. *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2021. doi:10.1007/s12602-020-09735-7.
24. Lips P., Cashman K.D., Lamberg-Allardt C., Bischoff-Ferrari H.A., Obermayer-Pietsch B., Bianchi M.L. et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur. J. Endocrinol.* 2019. 180. 23–54. doi: 10.1530/EJE-18-0736.
25. Koundourakis N.E., Avgoustinaki P.D., Malliaraki N., Margioris A.N. Muscular effects of vitamin D in young athletes and non-athletes and in the elderly. *Hormones*. 2017. 15. 471–488. doi: 10.14310/horm.2002.1705.
26. Theiler-Schwetz V., Trummer C., Grubler M.R., Kepel M.H., Zittermann A., Tomaschitz A. et al. Effects of Vitamin D Supplementation on 24-Hour Blood Pressure in Patients with Low 25-Hydroxyvitamin D Levels: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2022. 14(7). 1360. doi: 10.3390/nu14071360. PMID: 35405973; PMCID: PMC9003372.
27. Le T.Y.L., Ogawa M., Kizana E., Gunton J.E., Chong J.J.H. Vitamin D Improves Cardiac Function After Myocardial Infarction Through Modulation of Resident Cardiac Progenitor Cells. *Hear. Lung Circ.* 2018. 27. 967–975. doi: 10.1016/j.hlc.2018.01.006.
28. Cosentino N., Campodonico J., Milazzo V., De Metrio M., Brambilla M., Camera M., Marenzi G. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Nutrients*. 2021. 13(10). 3603. doi: 10.3390/nu13103603. PMID: 34684604; PMCID: PMC8541123.

29. Abboud M. Vitamin D Supplementation and Blood Pressure in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020. 12(4). 1163. doi: 10.3390/nu12041163. PMID: 32331233; PMCID: PMC7230389.
30. Jackson S.E., Llewellyn C.H., Smith L. The obesity epidemic — Nature via nurture: A narrative review of high-income countries. *SAGE Open Med*. 2020. 8. 2050312120918265. doi: 10.1177/2050312120918265. PMID: 32435480; PMCID: PMC7222649.
31. Eslami M., Bahar A., Hemati M., Rasouli Nejad Z., Mehranfar F., Karami S., Kobylak N.M., Yousefi B. Dietary pattern, colonic microbiota and immunometabolism interaction: new frontiers for diabetes mellitus and related disorders. *Diabet. Med*. 2021. 38. e1441. doi: 10.1111/dme.14415.
32. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B. et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022. 183. 109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34879977.
33. Rasouli N., Brodsky I.G., Chatterjee R., Kim S.H., Pratlley R.E., Staten M.A., Pittas A.G.; D2d Research Group. Effects of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity and Secretion in Prediabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022. 107(1). 230-240. doi: 10.1210/clinem/dgab649. PMID: 34473295; PMCID: PMC8684490.
34. Pankiv V. Features of prediabetes management in adolescents with excessive body weight and obesity. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022. 18(8). 436-439. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.8.2022.1222>.
35. Mirhosseini N., Vatanparast H., Mazidi M., Kimball S.M. Vitamin D supplementation, glycemic control, and insulin resistance in prediabetics: A meta-analysis. *J. Endocr. Soc.* 2018. 2. 687-709. doi:10.1210/JS.2017-00472.
36. Manousaki D., Harroud A., Mitchell R.E., Ross S., Forgetta V., Timpson N.J. et al. Vitamin D levels and risk of type 1 diabetes: A Mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2021. 18(2). e1003536. doi: 10.1371/journal.pmed.1003536.
37. Lips P., Eekhoff M., van Schoor N., Oosterwerff M., de Jongh R., Krul-Poel Y., Simsek S. Vitamin D and type 2 diabetes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017. 173. 280-285. doi:10.1016/j.jsmb.2016.11.021.
38. Pankiv V.I., Koval S.M., Pankiv I.V., Mysnychenko O.V. Vitamin D status in outpatients attending the center of endocrinology. *Problems of Endocrine Pathology*. 2021. 4(78). 50-56. Doi: 10.21856/j-PEP.2021.4.07.
39. Rafiq S., Jeppesen P. Is Hypovitaminosis D Related to Incidence of Type 2 Diabetes and High Fasting Glucose Level in Healthy Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2018. 10. 59. doi: 10.3390/nu10010059.
40. Hu Z., Chen J., Sun X., Wang L., Wang A. Efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019. 98. e14970. doi:10.1097/MD.00000000000014970.
41. Aludwan M., Kobylak N., Abenavoli L., Kyriienko D., Faggoonee S., Pellicano R., Komisarenko I. Vitamin D₃ deficiency is associated with more severe insulin resistance and metformin use in patients with type 2 diabetes. *Minerva Endocrinol.* 2020. 45. doi:10.23736/S0391-1977.20.03161-2.
42. Ehrampoush E., Mirzay Razzaz J., Arjmand H., Ghaemi A., Raeisi Shahraki H., Ebrahim Babaei A. et al. The association of vitamin D levels and insulin resistance. *Clin. Nutr. ESPEN*. 2021. 42. 325-332. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.01.012.
43. Karampela I., Sakelliou A., Vallianou N., Christodoulatos G.S., Magkos F., Dalamaga M. Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies. *Curr. Obes. Rep.* 2021. 10(2). 162-180. doi: 10.1007/s13679-021-00433-1.
44. Guo X.F., Wang C., Yang T., Li S., Li K.L., Li D. Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 2020. 11(9). 7389-7399. doi: 10.1039/d0fo01095b.
45. Kobylak N., Abenavoli L., Mykhalchyshyn G., Falalyeyeva T., Tsyryuk O., Kononenko L. et al. Probiotics and smectite absorbent gel formulation reduce liver stiffness, transaminase and cytokine levels in NAFLD associated with type 2 diabetes: A randomized clinical study. *Clin. Diabetol.* 2019. 8. doi: 10.5603/DK.2019.0016.
46. Eliades M., Spyrou E., Agrawal N., Lazo M., Brancati F.L., Potter J.J. et al. Meta-analysis: Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. 38. 246-254. doi:10.1111/apt.12377.
47. Barchetta I., Carotti S., Labbadia G., Gentilucci U.V., Muda A.O., Angelico F. et al. Liver vitamin D receptor, CYP2R1, and CYP27A1 expression: Relationship with liver histology and vitamin D₃ levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis or hepatitis C virus. *Hepatology*. 2012. 56. 2180-2187. doi: 10.1002/hep.25930.
48. Zhou Q.G., Hou F.F., Guo Z.J., Liang M., Wang G.B., Zhang X. 1,25-Dihydroxyvitamin D improved the free fatty-acid-induced insulin resistance in cultured C2C12 cells. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 2008. 24. 459-464. doi:10.1002/dmrr.873.
49. Abramovitch S., Dahan-Bachar L., Sharvit E., Weisman Y., Tov A.B., Brazowski E., Reif S. Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Gut*. 2011. 60. 1728-1737. doi: 10.1136/gut.2010.234666.
50. Joka D., Wahl K., Moeller S., Schlue J., Vaske B., Bahr M.J. et al. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2012. 55. 455-464. doi: 10.1002/hep.24734.
51. Lorzand Amiri H., Agah S., Tolouei Azar J., Hosseini S., Shidfar F., Mousavi S.N. Effect of daily calcitriol supplementation with and without calcium on disease regression in non-alcoholic fatty liver patients following an energy-restricted diet: Randomized, controlled, double-blind trial. *Clin. Nutr.* 2017. 36. 1490-1497. doi:10.1016/j.clnu.2016.09.020.
52. Barchetta I., Angelico F., Ben M.D., Baroni M.G., Pozzilli P., Morini S., Cavallo M.G. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med*. 2011. 9. doi: 10.1186/1741-7015-9-85.
53. Zhang Z., Thorne J.L., Moore J.B. Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2019. 22(6). 449-458. doi: 10.1097/MCO.0000000000000605. PMID: 31589177.
54. Wong T., Wong R.J., Gish R.G. Diagnostic and Treatment Implications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterol. Hepatol. (NY)*. 2019. 15(2). 83-89. PMID: 31011302; PMCID: PMC6469262.
55. Sharifi N., Amani R., Hajiani E., Cheraghian B. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. *Endocrine*. 2014. 47. 70-80. doi: 10.1007/s12020-014-0336-5.
56. Nauck M.A., Wefers J., Meier J.J. Treatment of type 2 diabetes: challenges, hopes, and anticipated successes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021. 9(8). 525-544. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00113-3. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34181914.
57. Pacifico L., Osborn J.F., Bonci E., Piermarchi P., Chiesa C. Association between Vitamin D Levels and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Potential Confounding Variables. *Mini-Reviews Med. Chem.* 2018. 19. 310-332. doi: 10.2174/1389557518666181025153712.

58. Lips P., Eekhoff M., van Schoor N., Oosterwerff M., de Jongh R., Krul-Poel Y., Simsek S. Vitamin D and type 2 diabetes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017. 173. 280-285. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.021.
59. Tkach S., Pankiv V., Pankiv I. Modern views on the metabolism and biological effects of vitamin D. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022. 18(2). 109-117. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.2.2022.1156>.
60. Fernandes A.L., Murai I.H., Reis B.Z., Sales L.P., Santos M.D., Pinto A.J. et al. Effect of a single high dose of vitamin D₃ on cytokines, chemokines, and growth factor in patients with moderate to severe COVID-19. *Am. J. Clin. Nutr.* 2022. 115(3). 790-798. doi: 10.1093/ajcn/nqab426. PMID: 35020796; PMCID: PMC8807215.
61. Barchetta I., Del Ben M., Angelico F., Di Martino M., Fraioli A., La Torre G. et al. No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Med.* 2016. 14. 92. doi: 10.1186/s12916-016-0638-y.
62. Wang S., Cai B., Han X., Gao Y., Zhang X., Wang R., Zhang Y., Chen Q. Vitamin D supplementation for nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020. 99. e20148. doi:10.1097/MD.00000000000020148.
63. Cimini F.A., Barchetta I., Carotti S., Bertocchini L., Baroni M.G., Vespasiani-Gentilucci U. et al. Relationship between adipose tissue dysfunction, vitamin D deficiency and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2017. 23(19). 3407-3417. doi: 10.3748/wjg.v23.i19.3407. PMID: 28596677; PMCID: PMC5442077.
64. Seida J.C., Mitri J., Colmers I.N., Majumdar S.R., Davidson M.B., Edwards A.L. et al. Clinical review: Effect of vitamin D₃ supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99(10). 3551-60. doi: 10.1210/jc.2014-2136.
65. Galior K., Grebe S., Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients*. 2018. 10(8). 953. doi: 10.3390/nu10080953. PMID: 30042334; PMCID: PMC6115827.

Отримано/Received 09.12.2022

Рецензовано/Revised 25.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 01.02.2023 ■

Information about authors

Olena Tsyryuk, Dr.Sci., Educational and Scientific Centre "Institute of Biology and Medicine" at Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine; e-mail: otsyryuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4863-286X>

Yuliya Tseyslyer, PhD, Educational and Scientific Centre "Institute of Biology and Medicine" at Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine; e-mail: yuliya.tseysler@knu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7689-9620>

Kateryna Strubchevska, MD, First Year Internal Medicine Resident Doctor, Beaumont Hospital Royal Oak 3601 W 13 Mile Rd, Royal Oak, MI, 48073, USA; e-mail: kateryna.strubchevska@beaumont.org; <https://orcid.org/0000-0001-8330-1180>

Marko Kozyk, MD, First Year Internal Medicine Resident Doctor, Beaumont Hospital Royal Oak 3601 W 13 Mile Rd, Royal Oak, MI, 48073, USA; e-mail: marko.kozyk@beaumont.org; <https://orcid.org/0000-0003-4062-8911>

Danylo Ostapchenko, student of Educational and Scientific Centre "Institute of Biology and Medicine" at Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine; e-mail: enderjen1995@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2540-9174>

Oleksandr Korotkyi, Dr.Sci., Educational and Scientific Centre "Institute of Biology and Medicine" at Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine; e-mail: oleksandrkorotkyi@knu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1147-532X>

Iryna Tymoshenko, PhD, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: irtymoshenko@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1580-3362>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.I. Tsyryuk¹, Yu. V. Tseyslyer¹, K.R. Strubchevska³, M.O. Kozyk³, D.I. Ostapchenko¹, O.H. Korotkyi¹, I.O. Tymoshenko²

¹ Educational and Scientific Centre "Institute of Biology and Medicine" at Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³ Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan, USA

Relationship between vitamin D deficiency and metabolic disorders

Abstract. The relationship between vitamin D deficiency and the metabolic syndrome has recently been revealed. Vitamin D deficiency was hypothesized to cause increased insulin resistance and decreased insulin secretion, which can result in the development of diabetes mellitus and obesity. Cardiovascular diseases are also closely related to the metabolic syndrome. Vitamin D has been shown to have complex multistep metabolism and act as a hormone at many extraskeletal targets. In this literature review, a comprehensive analysis of publications from Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health databases, as well as scientific libraries of Ukraine, European Union, Great Britain, USA and other countries was performed. Our goal is to identify and analyze scientific publications discussing various biological effects of vitamin D and its use in the comprehensive treatment of various diseases. In addition to the previously known role of vitamin D in calcium metabolism and the musculoskeletal system functionality, a wide range of its pleiotropic effects has been discovered recently.

Modern studies have shown a relationship between low levels of vitamin D and development of neurocognitive dysfunction, mental and neurological disorders, infertility, immune reactivity and autoimmune disorders, various types of cancer, and cardiovascular pathologies. More recent data also revealed a relationship of vitamin D deficiency with practically all aspects of metabolic syndrome, namely diabetes mellitus type 2 and type 1, hyperglycemia, dyslipidemia, obesity, hypertension, and insulin resistance. It was concluded that the data of the modern literature regarding the effectiveness of vitamin D in the treatment and prevention of metabolic disorders and structural and functional changes of the liver in diabetes and non-alcoholic fatty liver disease are quite contradictory: at the same level as the numerous publications on the effective use of vitamin D, there are studies with unconfirmed effectiveness of therapy and even its toxicity for the indicated pathologies.

Keywords: review; vitamin D deficiency; non-alcoholic fatty liver disease; diabetes; insulin resistance

УДК 616.379-008.64+616.72-002-007.24]-036-092

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.1.2023.1242>

Сергієнко В.О., Сергієнко О.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізин/кексин типу 9: перспективи холестеринзнижувальної терапії при цукровому діабеті 2-го типу

Резюме. Діабетична дисліпопротеїнемія (ДЛП), що характеризується кількісними, якісними та кінетичними змінами всіх основних циркулюючих ліпідів, сприяє підвищенню ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ) у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. Багатообіцяючим напрямком лікування діабетичних ДЛП є пригнічення пропротеїнової конвертази субтилізин/кексин типу 9 (PCSK9) людськими моноклональними антитілами. Існує низка препаратів, які відрізняються за механізмами пригнічення активності PCSK9. Умовно виділяють такі групи: моноклональні антитіла проти PCSK9 (анти-PCSK9 моноклональні антитіла): еволокумаб, алірокумаб, бокоцизумаб (ін'єкційні лікарські форми); інші ін'єкційні лікарські засоби з різними механізмами дії (інклісіран, SPC4061, SPC5001, adnectin BMS-962476, LIB003, анти-PCSK9 вакцина; анти-PCSK9 вакцина (на основі наночастинок)); пероральні лікарські засоби (PF-06446846, DS-9001a, SRT3025); інгібітори білка — переносника ефіру холестерину/PCSK9 (анацетрапіб, евацетрапіб, торцетрапіб, K-312). Цей огляд має на меті обговорити місце алірокумабу і еволокумабу, повністю гуманізованих моноклональних антитіл, в терапії хворих на ЦД 2-го типу з ДЛП і розглянути їх ефективність і безпеку. **Стратегія пошуку.** Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних Medline. Використані такі ключові слова: вегетативна нервова система, варіабельність ритму серця, чутливість барорефлексу, діабетична серцева автономна нейропатія та терміни MESH. Для виявлення результатів дослідження, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук бібліографії публікацій. Першою лінією вибору лікування ДЛП у хворих на ЦД 2-го типу, з метою зниження ризику АССЗ, є статини. Езетиміб — наступний лікарський засіб, який слід додати, якщо рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) у пацієнтів вищий за прийнятний. У випадках неефективності комбінації статинів з езетимібом інгібітор PCSK9 є доцільним і раціональним вибором. Загалом клінічні дані свідчать про те, що інгібітори PCSK9 добре переносяться та забезпечують, на додаток до високоінтенсивної терапії статинами, значне зниження рівня ХС ЛПНЩ у хворих на ЦД 2-го типу з ДЛП. Використання інгібіторів PCSK9 не супроводжується порушенням глікемічного контролю або підвищенням ризику розвитку ЦД в осіб без попереднього діагностованого ЦД, а також може запобігти подальшим серцево-судинним подіям або зменшити їх.

Ключові слова: цукровий діабет; інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізин/кексин типу 9; огляд

Зростає кількість доказів того, що ліпідознижувальна терапія, а саме використання статинів, пов'язана з довгостроковими патофізіологічними змінами гомеостазу глюкози та розвитком цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [1, 2]. Зокрема, результати метааналізу 17 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) свідчать, що розувастатин (20 мг/добу), аторвастатин

(80 мг/добу) і правастатин (40 мг/добу) підвищують ризик ЦД 2-го типу на 25, 15 і 7 % відповідно [3]. Ці ефекти частково пояснюються статинозалежною блокадою Ca^{2+} -каналів L-типу в β -клітинах підшлункової залози, що призводить до порушень секреції інсуліну. У жировій тканині, внаслідок дисбалансу регуляції транспортеру глюкози типу 4, змінюється чутливість

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Сергієнко Вікторія Олександрівна, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; факс: +380 (322) 769 496; e-mail: serhiyenko@gmail.com; serhiyenkoa@gmail.com; контактний тел.: +380 (67) 676 11 84.

For correspondence: Victoria Serhiyenko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; fax: +380 (322) 769 496; e-mail: serhiyenko@gmail.com; serhiyenkoa@gmail.com, phone +38 (067) 676 11 84.

Full list of authors information is available at the end of the article.

до інсуліну [4]. Крім того, варіанти порушень функції 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим-А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази) пов'язані з пригніченням біосинтезу холестерину (ХС), але посиленням його поглинання через рецептор ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ-рецептор), що врешті-решт може сприяти розвитку цукрового діабету [5, 6].

З огляду на важливість гіполіпідемічної терапії для хворих з діабетичною (атерогенною) дисліпопротеїнемією (ДЛП) проводиться інтенсивний пошук нових лікарських засобів (ЛЗ). Поточні дослідження на цьому фоні зосереджені на пошуку нових нестатинових ліпідомодифікуючих ЛЗ. Зокрема, результати дослідження IMPROVE-IT (The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) дозволяють дійти висновку, що одночасне застосування езетимібу зі статинами дозволяє більш ефективно знизити рівні ХС ЛПНЩ та частоту кардіоваскулярних подій порівняно з монотерапією статинами [1]. Отримані дані свідчать, що інші ліпідознижувальні засоби, які не впливають на активність ГМГ-КоА-редуктази, також можуть поліпшити кардіоваскулярний прогноз [7, 8].

Діабетична ДЛП, що характеризується кількісними, якісними та кінетичними змінами всіх основних циркулюючих ліпідів, сприяє підвищенню серцево-судинного (СС) ризику у пацієнтів із ЦД 2-го типу [9, 10]. Багатообіцяючим терапевтичним напрямком лікування діабетичних ДЛП є пригнічення пропротеїнової конвертази субтилізин/кексин типу 9 (PCSK9) людськими моноклональними антитілами, які, на додаток до статинів, потужно зменшують рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові та знижують ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Анти-PCSK9 моноклональні антитіла, як правило, не найбільш ефективні ЛЗ у лікуванні пацієнтів із ЦД 2-го типу порівняно із загальною популяцією хворих із високим ризиком атеросклеротичних ССЗ (АССЗ). Тим не менш, абсолютне зниження ризику основних СС-подій є більш значущим для хворих на ЦД 2-го типу. Це свідчить про те, що лікування пацієнтів з ЦД 2-го типу анти-PCSK9 моноклональними антитілами, крім інших позитивних ефектів, може бути привабливим з точки зору рентабельності [11, 12].

Отже, останніми роками активно обговорюються механізми дії, ефективність та безпека використання у клінічній практиці інгібіторів PCSK9. Продемонстровано, що активність PCSK9 у плазмі крові пацієнтів з ЦД 2-го типу позитивно корелює з показниками Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR). Кореляцію між рівнями PCSK9 і HOMA-IR можна пояснити тим, що експресія PCSK9 регулюється інсуліном через білок, що зв'язує регулюючий елемент стеролу 1 (SREBP-1) [13–15]. Дійсно, гіперінсулінемія може індукувати транскрипцію PCSK9 з подальшою деградацією ЛПНЩ-рецепторів і підвищенням рівня циркулюючого холестерину [6].

Існує низка препаратів, які відрізняються за механізмами пригнічення активності PCSK9. Умовно виділяють такі групи: моноклональні антитіла проти PCSK9 (анти-PCSK9 моноклональні антитіла): еволюкумаб, алірокумаб, бокоцизумаб (ін'єкційні лікарські форми);

інші ін'єкційні лікарські засоби з різними механізмами дії (інклісіран, SPC4061, SPC5001, adnectin BMS-962476, LIB003, анти-PCSK9 вакцина; анти-PCSK9 вакцина (на основі наночастинок)); пероральні лікарські засоби (PF-06446846, DS-9001a, SRT3025); інгібітори білка — переносника ефіру холестерину (CETP)/PCSK9 (анацетрапіб, евацетрапіб, торцетрапіб, K-312) [1, 16].

У табл. 1 наведено характеристику основних інгібіторів пропротеїнової конвертази субтилізин/кексин типу 9 [16].

Управління з продовольства і медикаментів США (FDA) і Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) наразі схвалили два повністю гуманізовані моноклональні антитіла — інгібітори PCSK9: алірокумаб і еволюкумаб [32].

FDA і EMA дозволили використання алірокумабу для лікування дорослих із встановленим або високим ризиком АССЗ і дорослих хворих із сімейною гіперхолестеринемією (СГ). Мета: зниження рівня ХС ЛПНЩ. Показання [32]:

- зниження ризику гострого коронарного синдрому (ГКС), інсульту та нестабільної стенокардії у дорослих пацієнтів із діагнованими ССЗ, які потребують госпіталізації;

- доповнення до дієти, окремо або в поєднанні з іншою холестеринзнижувальною терапією, для лікування дорослих із первинною гіперліпопротеїнемією (ГЛП), включно з гетерозиготною формою СГ;

- доповнення до дієти та іншої холестеринзнижувальної терапії у дорослих із гомозиготною СГ.

FDA і EMA дозволили використання еволюкумабу для лікування дорослих пацієнтів із встановленим або високим ризиком ССЗ, а також дорослих і дітей віком від 10 років із СГ. Мета: зниження рівня ХС ЛПНЩ. Показання [32]:

- зниження ризику ГКС, інсульту та проведення реваскуляризації коронарних судин у дорослих із діагнованими ССЗ;

- лікування дорослих із первинною ГЛП, включно з гетерозиготною СГ, як доповнення до дієти, окремо або в поєднанні з іншою холестеринзнижувальною терапією;

- лікування дітей віком від 10 років із гетерозиготною СГ як доповнення до дієти та холестеринзнижувальної терапії;

- доповнення до іншої холестеринзнижувальної терапії для лікування дорослих і дітей віком від 10 років із гомозиготною СГ.

Анти-PCSK9 моноклональні антитіла

Еволюкумаб і алірокумаб — моноклональні антитіла імуноглобулінів G2 (IgG2) людини, цілеспрямовано інактивують PCSK9, серинову протеазу, яка зв'язує домен позаклітинного епідермального фактора росту А (EGF-A) печінкових ЛПНЩ-рецепторів, що забезпечує їх інтерналізацію та деградацію в лізосомах [6]. PCSK9-опосередкована деградація ЛПНЩ-рецептора відбувається як внутрішньоклітинним, так і позаклітинним шляхами [33]. При внутрішньоклітинному шляху PCSK9 сприяє деградації ЛПНЩ-рецептора шляхом зв'язування та переміщення новоутворених ЛПНЩ-рецепторів від трансмережі комплексу Гольджі до лізосом.

Таблиця 1. Інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізин/кексин типу 9 [16]

Препарат	Опис	Зниження ХС ЛПНЩ	Статус
Моноклональні антитіла (ін'єкційні лікарські форми)			
Еволокумаб	Повністю людські IgG2 mAb. 140 мг SC один раз на 2 тижні	~59 %	Схвалено FDA та EMA для лікування ГХС [17]
Алірокулаб	Повністю людські IgG1 mAb. 75 мг SC один раз на 2 тижні	~52 %	Схвалено FDA та EMA для лікування ГХС [16]
Бокоцизумаб	Гуманізовані mAb. 150 мг SC один раз на 2 тижні	~55 %	Фаза III SPIRE trial. Верифіковані нейтралізуючі антитіла. Припинено [18]
Інші ін'єкційні лікарські засоби з різними механізмами дії			
Інклісіран	siRNA; зв'язується з mRNA PCSK9 та індукує її деградацію. 284 мг SC кожні 6 міс.	~51,3 %	Фаза III [19]
SPC4061	LNA на основі ASO другого покоління, які пригнічують PCSK9. Сприяють стійкому зниженню ХС ЛПНЩ у приматів (мавп)	35 %	Фаза доклінічна [20]
SPC5001	LNA на основі ASO другого покоління, які пригнічують PCSK9. Дозозалежне зниження ХС ЛПНЩ з максимальним ефектом через 2 тижні після останнього прийому	~50 %	Фаза I. Нефротоксичність. Припинено [21]
Adnectin BMS-962476	Зв'язується з PCSK9 і пригнічує взаємодію між PCSK9 і доменом EGF-A ЛПНЩ-рецептора	48 %	Фаза I [22]
LIB003	RFP аднектину з PCSK9-зв'язуючим доменом і HAS. Призначається SC	~77 %	Фаза II [23]
Анти-PCSK9 вакцина	Викликає вироблення антитіл проти антигенних пептидів PCSK9. Мімікрує та нейтралізує N-кінцевий домен PCSK9	~13 %	Фаза I [24]
Анти-PCSK9 вакцина (на основі наночастинок)	Анти-PCSK9 вакцина (на основі наноліпосом)	~52 %	Фаза доклінічна [25]
Пероральні лікарські засоби			
PF-06446846	Мала молекула. Пригнічує трансляцію mRNA-мішені у білок, тобто інгібує експресію гена, який кодує PCSK9	58 %	Фаза доклінічна. Припинено [26]
DS-9001a	ABD-злитий антикаліновий білок. Ефект одноразової внутрішньовенної ін'єкції у мавп триває 21 добу	~62 %	Фаза доклінічна [27]
SRT3025	Низькомолекулярний активатор SIRT1. <i>In vitro</i> в культивованих гепатоцитах послаблює продукцію і зв'язування PCSK9 з ЛПНЩ-рецепторами. Зменшує PCSK9-опосередковану деградацію ЛПНЩ-рецепторів і збільшує експресію ЛПНЩ-рецепторів та поглинання ЛПНЩ	—	<i>In vitro</i> [28]
Інгібітори CETP/PCSK9			
Анацетрапіб	Пригнічує експресію гена, який кодує PCSK9 в гепатоцитах, шляхом зменшення активних форм SREBP-1 та SREBP-2 (регуляторів промотора гена, який кодує PCSK9). 100 мг один раз на добу	~27–40 %	Фаза III. Розробку припинено [29]
Евацетрапіб	У клітинах HepG2 знижує SREBP-2-опосередковану експресію ЛПНЩ-рецепторів та гена, який кодує PCSK9	Інформація відсутня	<i>In vitro</i> . Розробку припинено [30]
Торцетрапіб	У клітинах HepG2 знижує SREBP-2-опосередковану експресію ЛПНЩ-рецепторів та гена, який кодує PCSK9	Інформація відсутня	<i>In vitro</i> . Розробку припинено [30]
K-312	Подвійний інгібуючий вплив на CETP і PCSK9. Пригнічує експресію гена, який кодує PCSK9, шляхом модуляції транскрипції, зниження рівнів SREBP	Інформація відсутня	Інформація про результати фази I відсутня [31]

Примітки: ГХС — гіперхолестеринемія; ЛПНЩ-рецептор — рецептор ліпопротеїнів низької щільності; ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ABD — альбумінзв'язуючий домен; ASO — антисмисловий (антисенсові) олігонуклеотиди; CETP — білок — переносник ефіру холестерину; EGF-A — епідермальний фактор росту A; EMA — European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів); FDA — US Food and Drug Administration (Управління з продовольства і медикаментів США); HAS — сироватковий альбумін людини; HepG2 — клітинна лінія раку печінки людини; IgG — імуноглобулін G; LNA — заблокована нуклеїнова кислота; mAb — моноклональні антитіла; miRNA — мікроРНК; mRNA — матрична РНК; PCSK9 — пропротеїнова конвертаза субтилізин/кексин типу 9; RFP — рекомбінантний злитий білок; SC — підшкірна ін'єкція; siRNA — мала інтерферуюча РНК; SIRT1 — сиртуїн 1; SPIRE — Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of Vascular Events; SREBP-1 — білок, що зв'язує регуляторний елемент стеролу 1; SREBP-2 — білок, що зв'язує регуляторний елемент стеролу 2.

У позаклітинному шляху циркулюючий PCSK9 безпосередньо зв'язує домен EGF-A ЛПНЩ-рецепторів на поверхні гепатоцитів і таким чином, через клатринзалежний ендоцитоз, призводить до лізосомальної деградації [34]. Більшість PCSK9 синтезується в печінці, однак фермент також виробляється в нирках, тонкому кишечнику, центральній нервовій системі, епітелії товстої кишки, гладких клітинах судин і підшлунковій залозі [1, 34]. У β -клітинах підшлункової залози накопичення холестерину відбувається головним чином через ЛПНЩ-рецептор, експресія якого значною мірою здійснюється в острівцях Лангерганса. Таким чином, будь-яке генетичне або фармакологічне втручання, що збільшує експресію ЛПНЩ-рецепторів, пов'язане з переважанням β -клітин холестеринем, порушенням секреції інсуліну та приєднанням в подальшому гіперглікемії [1, 6].

Клінічні та експериментальні дані вказують на те, що генетично обумовлена інактивація PCSK9 пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ЦД 2-го типу. Результати досліджень менделівської рандомізації майже однозначно показали, що пацієнти з генетичними варіантами втрати функції PCSK9 демонструють нижчий рівень ХС ЛПНЩ, але вищий вміст глюкози в крові та мають підвищений ризик розвитку ЦД 2-го типу [35, 36]. Аналогічно, делеція генів у PCSK9-дефіцитних мишей пов'язана з порушеннями секреції інсуліну та толерантності до глюкози. Ці ефекти можна пояснити тим, що системна втрата PCSK9 сприяє підвищенню регуляції ЛПНЩ-рецепторів у β -клітинах підшлункової залози з подальшим накопиченням ХС, клітинною дисфункцією та порушенням секреції інсуліну [36].

L. Da Dalt et al. повідомляють, що у мишей з делецією гена PCSK9, порівняно з тваринами дикого типу, які мають типову форму гена (стандарт гено- і фенотипу, WT), спостерігається порушення толерантності до глюкози (ПТГ). Виявилось, що дефекти у гомеостазі глюкози у мишей PCSK9—/— є результатом порушення секреції інсуліну, а не периферичної резистентності до гормону. Дійсно, рівні інсуліну та С-пептиду в плазмі крові істотно зменшені у тварин PCSK9—/— порівняно з мишами WT. Введення інсуліну однаково знизило концентрацію глюкози та призвело до аналогічної інсулінозалежної активації протеїнкінази В у печінці та посмугованих м'язах. Продемонстровано, що β -клітини мишей PCSK9—/—, порівняно з аналогічними WT-тварин, неправильної форми, більшого розміру, хаотично розподілені і характеризуються порушенням секреції інсуліну. L. Da Dalt et al. вважають, що морфологічні та функціональні зміни β -клітин зумовлені посиленням експресії ЛПНЩ-рецепторів, що зрештою призвело до накопичення ХС та апоптозу. Дійсно, дисфункція β -клітин не спостерігалася у мишей з подвійною мутацією гена і генетичними змінами як PCSK9, так і ЛПНЩ-рецепторів [37].

Потенційний вплив PCSK9 на секрецію інсуліну було підтверджено в біобанку людини. Зокрема, виявилось, що PCSK9 46L асоціювався з дисфункцією β -клітин, оціненою за допомогою гомеостатичної моделі оцінки функції β -клітин, але не з вико-

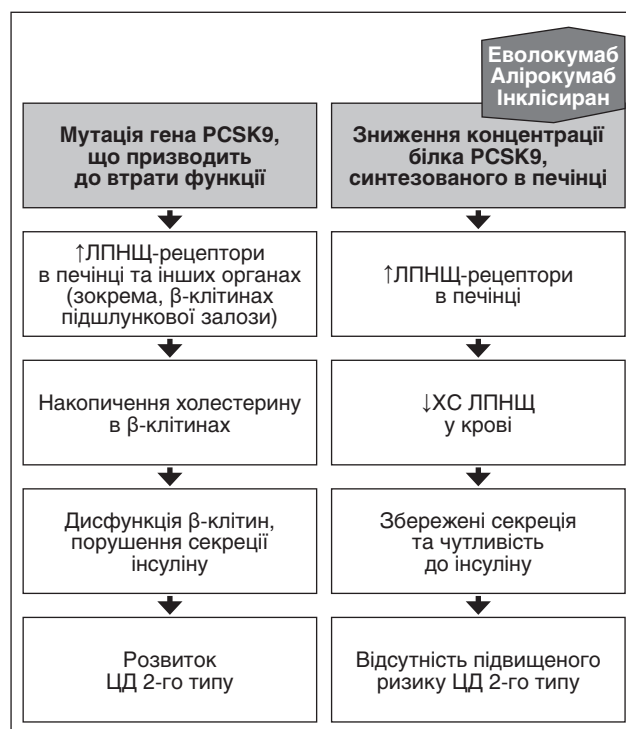


Рисунок 1. Вплив мутації гена PCSK9 на пригнічення синтезу білка PCSK9 в печінці та на ризик розвитку ЦД 2-го типу [6]

Примітки: ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ЛПНЩ-рецептор — рецептор ЛПНЩ; PCSK9 — пропротеїнова конвертаза субтилізин/кексин типу 9; ЦД 2-го типу — цукровий діабет 2-го типу.

ристанням НОМА-ІР. Продемонстровано, що вміст PCSK9 не вдається визначити у плазмі крові мишей зі специфічною для печінки делецією алельних генів PCSK9 (AlbCre β /Pcsk9LoxP/LoxP). Крім того, у мишей AlbCre β /Pcsk9LoxP/LoxP показники тесту на толерантність до глюкози, а також рівні глюкози в крові та інсуліну знаходились в межах фізіологічної норми. Отже, експресія ЛПНЩ-рецепторів у β -клітинах не порушена і свідчить, що «вибіркове» пригнічення циркулюючого PCSK9 не впливає на гомеостаз глюкози. Таким чином, з високою упевненістю можна стверджувати, що фармакологічні підходи, спрямовані на пригнічення специфічних рецепторів PCSK9 у печінці, не будуть сприяти підвищенню ризику розвитку ЦД 2-го типу [37].

На рис. 1 наведено відомості про вплив мутації гена PCSK9, що призводить до втрати функції, а також зниження концентрації білка PCSK9, синтезованого в печінці, на ризик розвитку ЦД 2-го типу [6].

PCSK9 і цукровий діабет 2-го типу

Підвищення ризику ЦД 2-го типу спостерігається в осіб із генетично обумовленим або набутих зниженням ХС ЛПНЩ [35, 36, 38]. Однак відомо, що СГ, яка вважається автосомно-домінантним захворюванням, забезпечує захист від розвитку ЦД 2-го типу [37]. Водночас результати досліджень щодо ролі PCSK9 досить суперечливі. Зокрема, мутації «втрати функції» гена PCSK9

у PCSK9-дефіцитних мишей супроводжуються як ПТГ, так і відсутністю жодного впливу [16]. A. Bonnefond et al. [39] не виявили змін у гомеостазі глюкози серед 4630 обстежених з генотипом PCSK9 p.R46L, тоді як метааналіз, проведений L. Lotta et al., показав, що цей генотип асоціюється з вищим рівнем пре- і постпрандіальної глюкози [35]. A. Schmidt et al. досліджували чотири генетичні варіації PCSK9 і виявили їх зв'язок із підвищеною концентрацією глюкози, масою тіла та ризиком ЦД [36]. Однак, попри суперечливі результати, більш масштабні дослідження підтверджують припущення, що поліморфізм генів PCSK9, який призводить до низького рівня ХС ЛПНЩ, підвищує ризик ЦД 2-го типу [16].

На відміну від генетичних клінічні дослідження з використанням анти-PCSK9 моноклональних антитіл продемонстрували нейтралітет щодо стану гомеостазу глюкози. Зокрема, N. Sattar et al. провели метааналіз трьох 12-тижневих РКД з оцінки ефективності еволокумабу порівняно з плацебо та еволокумабу порівняно з езетимібом щодо вмісту ліпідів у пацієнтів із ЦД 2-го типу/відсутністю верифікованого ЦД 2-го типу [40]. Продемонстровано, що еволокумаб порівняно з плацебо:

- у пацієнтів із ЦД 2-го типу сприяє зниженню середнього рівня ХС ЛПНЩ на 60 % (95% довірчий інтервал (CI) 51–69); ХС ліпопротеїнів невисокої щільності (ХС ЛПнВЩ) на 55 % (95% CI 47–63); загального ХС (ЗХС) на 38 % (95% CI 32–44), триацилглицеринів (ТГ) на 23 % (95% CI 12–34); аполіпропротеїну А (Апо А) на 31 % (95% CI 25–37), а також підвищенню середнього рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) на 7 % (95% CI 4–11). $P < 0,0001$ для всіх порівнянь;

- у пацієнтів без ЦД 2-го типу сприяє зниженню середнього рівня ХС ЛПНЩ на 66 % (95% CI 62–70); ХС ЛПнВЩ на 58 % (95% CI 55–61); ЗХС на 40 % (95% CI 37–42), ТГ на 17 % (95% CI 14–21); Апо А на 29 % (95% CI 26–31), а також підвищенню середнього рівня ХС ЛПВЩ на 7 % (95% CI 5–9). $P < 0,0001$ для всіх порівнянь.

Встановлено, що еволокумаб порівняно з езетимібом:

- у пацієнтів із ЦД 2-го типу сприяє зниженню середнього рівня ХС ЛПНЩ на 39 % (95% CI 32–47); ХС ЛПнВЩ на 34 % (95% CI 26–41); ЗХС на 24 % (95% CI 16–31); ТГ на 9 % (95% CI 5–23); Апо А на 26 % (95% CI 16–35), а також підвищенню середнього рівня ХС ЛПВЩ на 8 % (95% CI 4–13). $P = 0,20$ для ТГ, $P < 0,0001$ для всіх інших порівнянь;

- у пацієнтів без ЦД 2-го типу сприяє зниженню середнього рівня ХС ЛПНЩ на 40 % (95% CI 36–45); ХС ЛПнВЩ на 35 % (95% CI 31–40); ЗХС на 25 % (95% CI 23–27); ТГ на 3 % (95% CI 3–8); Апо А на 30 % (95% CI 24–36), а також підвищенню середнього рівня ХС ЛПВЩ на 6 % (95% CI 3–9). $P = 0,31$ для ТГ, $P < 0,0001$ для всіх інших порівнянь;

- для всіх ліпідних параметрів не спостерігалось взаємодії щодо ефектів лікування та наявності чи відсутності ЦД 2-го типу.

Отже, у хворих на ЦД 2-го типу еволокумаб порівняно з плацебо та езетимібом сприяє зниженню ХС ЛПНЩ, ХС ЛПнВЩ, Апо А та ЗХС та значному підвищенню вмісту ХС ЛПВЩ. Отримані результати відповідають таким, що спостерігаються у пацієнтів без верифікованого діагнозу ЦД 2-го типу [40]. Ці ефекти спостерігалися у хворих, які вже знаходились на статинотерапії, крім того, еволокумаб був кращим за езетиміб і добре переносився [40]. Проте рекомендується бути обережним щодо узагальнення результатів цього метааналізу, оскільки короткотривалість проаналізованих РКД обмежує об'єктивну оцінку побічних ефектів; незрозуміло, чи інгібітори PCSK9 здатні негативно впливати на гомеостаз глюкози; висока вартість ЛЗ — інгібіторів PCSK9 обмежує їх придбання пацієнтами з дуже високим ризиком АССЗ, які не досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ при використанні альтернативних гіполіпемічних засобів.

Систематичний огляд і результати метааналізу 35 РКД, що включали 45 539 пацієнтів (середній термін спостереження 85,5 тижня), не продемонстрували впливу інгібіторів PCSK9 на маніфестацію і/або декомпенсацію ЦД 2-го типу [коефіцієнт безпеки (HR): 1,05 (95% CI 0,95–1,17)] [41]. Крім того, у зведеному аналізі ODYSSEY (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab) (фаза 3, 10 РКД, $n = 4974$, тривалість 24–104 тижні) показано, що алірокумаб порівняно з плацебо не впливав на жодну кінцеву точку, пов'язану з ЦД [HR: 0,64 (95% CI 0,36–1,14)]. Коефіцієнт ризику (RR) для алірокумабу, пов'язаний з переходом від предіабету до маніфестного ЦД, становив 0,90 (95% CI 0,63–1,29) [42]. На відміну від цих результатів метааналіз 20 РКД (фаза 2 і 3), який включав загалом 68 123 учасники (медіана спостереження 78 тижнів), показав, що інгібітори PCSK9 порівняно з плацебо підвищують рівень глікованого гемоглобіну A_{1c} (HbA_{1c}) і препрандіальної глюкози в крові. Однак цей ефект був недостатнім для твердження про статистично значуще збільшення захворюваності на ЦД [RR: 1,04 (95% CI 0,96–1,13); тест неоднорідності (P) = 0 %; $P = 0,427$] [43].

N. Sattar et al. вивчали особливості впливу еволокумабу на динаміку рівня глюкози в плазмі натще, HbA_{1c} , маси тіла хворих і ймовірність приєднання вперше діагностованого ЦД. Автори перед початком проведення відкритого розширеного клінічного випробування (OLE) об'єднали результати обстежень пацієнтів протягом одного року (48 тижнів), у яких завершилось дослідження ефективності еволокумабу. Проведений аналіз ефективності лікування у двох дослідженнях OLE серед 4802 учасників (1602 знаходились на стандартному лікуванні [SOC]; 3200 — еволокумаб плюс SOC). Повідомляється, що еволокумаб порівняно із SOC сприяв зниженню рівня ХС ЛПНЩ $\approx$ на 60 %. Встановлено, що протягом 1-го року проведення OLE не виявлено різниці у змінах вмісту HbA_{1c} (0,1 % [–0,1, 0,2] в медіані Q1, Q3 як для SOC, так і для еволокумабу плюс SOC) і рівня препрандіальної глюкози (0,06 ммоль/л [–0,28, 0,38] для SOC і 0,06 ммоль/л [–0,28, 0,44] для еволокумабу плюс SOC). Середня зміна показників маси тіла через

один рік спостереження становила: для SOC $[-0,1 \text{ кг (0,2)}]$, для еволюкумабу плюс SOC $[-0,3 \text{ кг (0,1)}]$. Рівень захворюваності (95% CI) для вперше діагностованого ЦД на 100 пацієнто-років дорівнював 3,7 (2,9–4,7) в контрольній групі/SOC; 3,9 (3,2–4,6) при лікуванні еволюкумабом/еволюкумабом плюс SOC. Отже, терапія еволюкумабом протягом однорічного періоду проведення відкритого розширеного клінічного випробування статистично значуще не впливала на стан гомеостазу глюкози [44].

Y. Cao et al. на вебсайтах PubMed, MEDLINE, Embase, Cochrane та ClinicalTrials.gov провели систематичний пошук РКД, у яких повідомлялось про особливості впливу алірокумабу і еволюкумабу на рівень глюкози в плазмі крові натщесерце, HbA_{1c} або захворюваності на вперше виявлений ЦД. З метою проведення метааналізу відібрано 18 РКД, які включали 26 123 пацієнтів без діагностованого ЦД. Встановлено, що в пацієнтів, які отримували препарати анти-PCSK9 моноклональних антитіл, порівняно з контрольними групами не спостерігалось істотної різниці щодо виявлення нових випадків ЦД (RR 1,05, 95% CI 0,95–1,16), рівня глюкози в плазмі крові натщесерце (середня різниця (MD) 0,00 ммоль/л, 95% CI від $-0,02$ до $0,02$) або HbA_{1c} (MD 0,00 % [0 ммоль/л], 95% CI від $-0,01$ до $0,01$). Повідомляється, що алірокумаб і еволюкумаб, незалежно від типу препарату анти-PCSK9 моноклональних антитіл, характеристик учасників, тривалості та методів лікування, статистично значуще не впливали на виявлення нових випадків ЦД і гомеостаз глюкози [45].

De Carvalho L. et al., використовуючи бази даних MEDLINE (PubMed), Cochrane Library і ClinicalTrials.gov, провели метааналіз 20 РКД (68 123 учасники із середнім періодом спостереження 78 тижнів). Оригінальні дослідження включались в метааналіз, якщо вони відповідали таким критеріям: 1) фаза II або III РКД; 2) пацієнти із сімейною або несімейною формами СГ; 3) хворі із групи лікування знаходились на терапії препаратами інгібіторів PCSK9 порівняно з контрольною групою, яка отримувала плацебо з іншою гіполіпідемічною терапією або без неї; 4) тривалість лікування ≥ 12 тижнів. Автори, використовуючи моделі випадкових величин і фіксованих ефектів, провели розрахунок RR і 95% CI. Повідомляється, що інгібітори PCSK9 порівняно з плацебо сприяли збільшенню рівня препрандіальної глюкози в крові (зважена середня різниця (WMD) 1,88 мг/дл [95% CI 0,91–2,68]; $F^2 = 0$ %; $P < 0,001$) і HbA_{1c} (0,032 % [0,011–0,050]; $F^2 = 15,5$ %; $P < 0,001$). Однак цей ефект виявився недостатнім для твердження про статистично значуще збільшення частоти розвитку ЦД (RR 1,04 [0,96–1,13]; $F^2 = 0$ %; $P = 0,427$). Результати метареґресійного аналізу свідчать про зв'язок між підвищенням ризиком ЦД та ефективністю ($P = 0,029$) і тривалістю лікування інгібіторами PCSK9 ($P = 0,026$). Отже, лікування пацієнтів із СГ або несімейною формою ГХС лікарськими препаратами із групи інгібіторів PCSK9 протягом ≥ 12 тижнів сприяє незначному, однак статистично значущому підвищенню рівня препрандіальної глікемії та HbA_{1c} [43].

P. Guedeney et al. провели огляд РКД, у яких порівнювали ефективність та безпеку алірокумабу або еволюкумабу із плацебо у пацієнтів з ДЛП або АССЗ. Проведено метааналіз 39 РКД, що включали 66 478 пацієнтів, з яких 35 896 отримували інгібітори PCSK9 (14 639 — алірокумаб і 21 257 — еволюкумаб) і 30 582 становили контрольну групу. Основні первинні кінцеві точки — смерть від усіх причин, смерть унаслідок ССЗ, ГКС та інсульту. Оцінювали RR і 95% CI за допомогою моделей випадкового ефекту; визначали тест неоднорідності. Встановлено, що вплив інгібіторів PCSK9 на показники смерті від усіх причин, у тому числі і на серцево-судинну, загалом не був статистично значущим ($P = 0,15$ і $P = 0,34$ відповідно). Використання інгібіторів PCSK9 поєднувалось з нижчим ризиком ГКС (1,49 проти 1,93 на 100 пацієнто-років; RR: 0,80; 95% CI 0,74–0,86; $F^2 = 0$ %; $P < 0,0001$), ішемічного інсульту (0,44 проти 0,58 на 100 пацієнто-років; RR: 0,78; 95% CI 0,67–0,89; $F^2 = 0$ %; $P = 0,0005$) і коронарної реваскуляризації (2,16 проти 2,64 на 100 пацієнто-років; RR: 0,83; 95% CI 0,78–0,89; $F^2 = 0$ %; $P < 0,0001$) порівняно з контрольною групою. Застосування інгібіторів PCSK9 не було пов'язане з підвищенням ризиком розвитку нейрокогнітивних побічних ефектів ($P = 0,91$), зростанням рівня печінкових ферментів ($P = 0,34$), рабдоміолізу ($P = 0,58$) або випадків вперше діагностованого ЦД ($P = 0,97$). Отже, пригнічення PCSK9 алірокумабом або еволюкумабом було пов'язане з меншим ризиком ГКС, інсульту та коронарної реваскуляризації зі сприятливим профілем безпеки, зокрема, вперше зареєстрованих випадків діагностованого ЦД [46].

S. Khan et al. за допомогою баз даних Medline, Embase та Cochrane Central Register відібрали та провели метааналіз 33 РКД (21 — з дослідження ефективності статинів, 12 — впливу інгібіторів PCSK9). Загалом 163 688 пацієнтів без ЦД розподілялись випадковим чином на групи із більш інтенсивною (83 123 хворі) або менш інтенсивною (80 565 пацієнтів) ліпідознижувальною терапією. Більш інтенсивна гіполіпідемічна терапія визначалась як фармакологічна стратегія, що включала використання інгібіторів PCSK9, високоінтенсивної статинотерапії, тоді як менш інтенсивна терапія відповідала групі активного контролю або плацебо. Метареґресію та метааналіз проводили з використанням моделі випадкових ефектів. Повідомляється, що при використанні більш інтенсивної ліпідознижувальної терапії не зареєстровано жодного суттєвого зв'язку між зниженням рівня ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л та випадком розвитку ЦД (RR: 0,95; 95% CI 0,87–1,04; $P = 0,30$; $F^2 = 4$ %). Виявилось, що більш інтенсивна гіполіпідемічна терапія пов'язана з вищим ризиком розвитку ЦД порівняно з менш інтенсивною (RR: 1,07; 95% CI 1,03–1,11; $P < 0,001$; $F^2 = 0$ %). Отримані результати зумовлювались вищим ризиком розвитку ЦД при застосуванні статинів (RR: 1,10; 95% CI 1,05–1,15; $P < 0,001$; $F^2 = 0$ %), тоді як використання інгібіторів PCSK9 не мало зв'язку з ризиком випадків вперше діагностованого ЦД (RR: 1,00; 95% CI 0,93–1,07; $P = 0,96$; $F^2 = 0$ %) [47].

Метою пошуку в Medline і Clinicaltrials.gov та мета-аналізу РКД, проведеного М. Monami et al., була оцінка впливу інгібіторів PCSK9 на метаболізм глюкози, рівень ХС ЛПНЩ, стан серцево-судинної захворюваності і смертності в осіб з ЦД і без нього. Проведений мета-аналіз 38 РКД, у яких порівнювали інгібітори PCSK9 з плацебо або активними лікарськими препаратами. Первинні кінцеві точки включали: випадки ЦД, рівні препрандіальної глікемії та HbA_{1c} ; вміст ХС ЛПНЩ у кінцевій точці у пацієнтів з ЦД і в загальній вибірці та серйозні серцево-судинні події (MACE) і смертність в осіб з ЦД і без нього. Повідомляється, що інгібітори PCSK9 порівняно з плацебо чи будь-яким лікарським препаратом порівняння не сприяли підвищенню ризику виникнення цукрового діабету. Зниження вмісту ХС ЛПНЩ порівняно з плацебо у пацієнтів із ЦД становило 52,6 [41,3; 63,8] мг/дл; відповідний показник для всіх хворих дорівнював 66,9 [62,4; 71,3] мг/дл. Мета-регресійний аналіз показав обернену кореляцію між часткою пацієнтів з ЦД і впливом інгібіторів PCSK9 на вміст ХС ЛПНЩ у дослідженнях проти езетимібу, але не порівняно з плацебо. Крім того, аналіз результатів РКД дозволив стверджувати, що інгібітори PCSK9 не впливають на метаболізм глюкози; ймовірно, не впливають на показники MACE та смертності окремо для осіб з ЦД і без нього [48].

Q. Chen et al. [49] проаналізували питання безпеки використання препаратів анти-PCSK9 моноклональних антитіл та ризику вперше діагностованого ЦД. Автори провели метааналіз результатів 23 РКД (65 957 учасників), у яких надавалась інформація про випадки вперше діагностованого ЦД або декомпенсацію клінічного ЦД. З метою порівняння кінцевих точок розраховувались RR і 95% CI. Встановлено, що порівняно з контрольною групою лікування PCSK9-mAb не супроводжувалось ризиком розвитку ЦД (RR: 0,97; 95% CI 0,91–1,02; $P = 0,22$), причому більш вигідним з цієї позиції виглядав алірокумаб, ніж еволокумаб або бокоцизумаб [RR: 0,91; 95% CI 0,85–0,98; $P = 0,01$] [49].

S. Chiu et al. у базах PubMed, Cochrane Central Register і Clinicaltrials.gov переглянуто результати і проведений систематичний метааналіз 11 подвійних сліпих РКД. Мета роботи — оцінити вплив інгібіторів PCSK9 і езетимібу на ризик вперше діагностованого ЦД. З метою проведення метааналізу ефективності інгібіторів PCSK9 загалом було включено 52 214 учасників та ефективності езетимібу — 20 084. Встановлено, що результати, отримані у пацієнтів, рандомізованих для прийому інгібіторів PCSK9, а також езетимібу, не відрізнялися за частотою ризику вперше діагностованого ЦД від контрольної групи (RR: 0,99, $P = 0,87$, 95% CI 0,92–1,07, і RR: 1,05, $P = 0,37$, 95% CI 0,95–1,15). На підставі отриманих результатів автори вважають, що використання інгібіторів PCSK9 та езетимібу, ймовірно, не впливає на ризик розвитку цукрового діабету [50].

На сьогодні проведено декілька провідних РКД щодо особливостей і можливостей впливу анти-PCSK9 моноклональних антитіл на несприятливі наслідки ССЗ, одне з яких, унаслідок імуноопосередкованого ослаблення ефективності бокоцизумабу, дотерміново

припинене [16, 51]. Це такі клінічні випробування: FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) — ефективність еволокумабу; SPIRE (Studies of PCSK9 Inhibition and The Reduction of Vascular Events trials) — бокоцизумабу; ODYSSEY — алірокумабу і DESCARTES (Durable Effect of PCSK9 Antibody Compared with Placebo Study) — еволокумабу [17, 18, 51, 52].

Результати основних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень ефективності анти-PCSK9 моноклональних антитіл наведено в табл. 2 [16].

У дослідженні FOURIER 27 564 пацієнти із діагностованими АССЗ, які знаходились на статинотерапії, рандомізовані з метою призначення еволокумабу (140 мг два рази на тиждень або 420 мг на місяць підшкірно) або плацебо. Встановлено, що еволокумаб порівняно із плацебо стійко знижував рівень ХС ЛПНЩ у середньому на 59 %, що відповідало 0,78 ммоль/л. Повідомляється, що 48-тижневе лікування еволокумабом сприяло 15% зниженню первинної комбінованої кінцевої точки (HR: 0,85; 95% CI 0,79–0,92; $P < 0,001$). Пригнічення PCSK9 еволокумабом не супроводжувалось збільшенням частоти ризику вперше діагностованого ЦД або погіршенням стану глікемії у пацієнтів із цукровим діабетом [17].

У дослідженні, розділеному на два субдослідження (SPIRE-1 і SPIRE-2), 27 438 учасників з АССЗ або сімейною ГХС в анамнезі або високим ризиком АССЗ рандомізовані з метою призначення 150 мг бокоцизумабу кожні два тижні підшкірно або вживання плацебо. Тривалість SPIRE-1 становила 7 міс., а SPIRE-2 — 12 міс. Результати SPIRE-2 свідчать про зниження рівня несприятливих наслідків ССЗ на 21 %. Водночас аналіз результатів SPIRE-1 не виявив аналогічного зниження. Можливі причини: недовготривалість спостереження і більш низький базовий рівень ХС ЛПНЩ. Висновки SPIRE-2 і SPIRE-1 свідчать, що призначення 150 мг бокоцизумабу статистично значуще не впливає на рівні HbA_{1c} [51].

У дослідженні ODYSSEY (тривалість 2,8 року) обстежено 18 924 пацієнти з ГКС від одного до 12 міс. в анамнезі, рівнем ХС ЛПНЩ щонайменше 1,8 ммоль/л, ХС не-ЛПНЩ не менше ніж 2,6 ммоль/л або Апо В не менше ніж 80 мг/дл. Хворі знаходились на високоінтенсивній статинотерапії або отримували максимально переносимі дози інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Повідомляється, що алірокумаб зменшив частоту СС-подій на 15 % після середнього періоду спостереження тривалістю 2,8 року. Крім того, у пацієнтів, які отримували алірокумаб, спостерігалось незначне зниження частоти ризику вперше діагностованого ЦД порівняно з плацебо (9,6 проти 10,1 %) [18, 52].

Тривалість РКД DESCARTES становила 52 тижні. Випробування присвячене аналізу ефективності еволокумабу (420 мг кожні 4 тижні) щодо відсоткового та абсолютного зниження вмісту ХС ЛПНЩ. Обстежено 901 пацієнта з ГХС, з них 120 хворих на ЦД 2-го типу, 293 — з порушенням глікемії натще (ПГН), 289 — з метаболічним синдромом (МС) (у 194 з них діагностовано ПГН, а у 393 не спостерігалось жодного з цих станів).

Аналітичний аналіз результатів DESCARTES свідчить, що, незважаючи на досягнення вражаючого зниження рівня ХС ЛПНЩ > 50 % від вихідного, не спостерігалося статистично значущих змін параметрів глікемії в жодній із підгруп із базовою еуглікемією, ПГН або ЦД 2-го типу [53].

Отже, глікемічна безпека анти-PCSK9 моноклональних антитіл, що спостерігалася під час клінічних випробувань, може бути частково пояснена відносно короткотривалим впливом цих препаратів порівняно з природним поліморфізмом PCSK9, який забезпечує нижчий рівень ЛПНЩ [54, 55]. Крім того, це може бути також

пов'язано з тим, що моноклональні антитіла, націлені на білок PCSK9, не впливають на внутрішньоклітинну продукцію PCSK9 і фізіологічні особливості метаболізму холестерину [56, 57]. Хоча генетичні дослідження вказують на потенційний зв'язок між пригніченням PCSK9 і гомеостазом глюкози, анти-PCSK9 моноклональні антитіла не погіршують глікемічний контроль у пацієнтів з ЦД 2-го типу, але їхню безпеку слід перевірити після довгострокового спостереження [11, 55].

На сьогодні інгібітори PCSK9 найбільш доцільно вважати додатковими фармакологічними агентами при неефективності статинів у максимально переносимих

Таблиця 2. Рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження ефективності анти-PCSK9 моноклональних антитіл [16]

Назва	Втручання	Первинна КТ	Вторинна КТ	Вміст глюкози	Вміст HbA _{1c}	Ризик NOD
FOURIER [17]	Еволокумаб. 140 мг кожні 2 тижні або 420 мг щомісяця	Композитна (смерть через ГКС/інсульт/НС/ускладнення КР). HR: 0,85; 95% CI 0,79–0,92; P = 0,001	Смерть через ГКС/інсульт. HR: 0,8; 95% CI 0,73–0,88; P = 0,001	NS	NS	(–) HR: 1,05; 95% CI 0,94–1,17
SPIRE 1 + SPIRE 2 [51]	Бокоцизумаб. 150 мг кожні 2 тижні	Нефатальний ГКС, нефатальний інсульт, НС, що потребує термінової КР, або смерть внаслідок АССЗ. HR: 0,88; 95% CI 0,76–1,02; P = 0,08	Композитна (нефатальний ГКС, нефатальний інсульт або смерть внаслідок АССЗ). HR: 0,87; 95% CI 0,74–1,02; P = 0,08	Середня зміна від початкового рівня до 52 тижнів = 4,8 (0,43). P = 0,004	Середня зміна від початкового рівня до 52 тижнів = 0,09 (0,01). P = 0,11	(–) IRR 0,98; 95% CI 0,82–1,17
SPIRE 1 [51]	Бокоцизумаб. 150 мг кожні 2 тижні	Нефатальний ГКС/нефатальний інсульт/смерть внаслідок ССЗ або НС, що потребує КР. HR: 0,99; 95% CI 0,80–1,22; P = 0,94	Композитна (нефатальний ІМ, нефатальний інсульт або смерть внаслідок ССЗ). HR: 1,03; 95% CI 0,82–1,30; P = 0,78	–	–	–
SPIRE 2 [51]	Бокоцизумаб. 150 мг кожні 2 тижні	HR: 0,79; 95% CI 0,65–0,97; P = 0,02	HR: 0,74; 95% CI 0,60–0,92; P = 0,007	–	–	–
ODYSSEY [18, 52]	Алірокумаб. 75 мг кожні два тижні	Композитна (смерть через ХКС/нефатальний ГКС/летальний або нефатальний ішемічний інсульт або НС, що потребує КР). HR: 0,85; 95% CI 0,78–0,93; P < 0,001	Будь-які ускладнення ХКС. HR: 0,88; 95% CI 0,81–0,95; P < 0,001	NS	NS	(–) 9,6 % (алірокумаб) 10,2 % (плацебо)
DESCARTES [53]	Еволокумаб. 420 мг/міс.	Зменшення ХС ЛПНЩ на > 50 % від вихідного	Абсолютна зміна показників ХС ЛПНЩ, ЗХС, ХС ЛПВЩ, ЛПДНЩ, ТГ, Апо В, ЗХС/ХС ЛПВЩ та Апо В/Апо А1	NS	NS	(–) 5,6 % (еволокумаб) 6,6 % (плацебо)

Примітки: Апо А — аполіпропротеїн А; Апо В — аполіпропротеїн В; АССЗ — атеросклеротичне серцево-судинне захворювання; ГКС — гострий коронарний синдром; ЗХС — загальний холестерин; КР — коронарна ревазуляризація; КТ — кінцева точка; НС — нестабільна стенокардія; ССЗ — серцево-судинні захворювання; ТГ — триацилгліцерини; ХКС — хронічний коронарний синдром; ХС ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ХС ЛПДНЩ — холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності; ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності; CI — довірчий інтервал; DESCARTES — Durable Effect of PCSK9 Antibody Compared with Placebo Study; FOURIER — Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk; HbA_{1c} — глікований гемоглобін А_{1c}; HR — коефіцієнт ризику; IRR — коефіцієнт захворюваності; NOD — вперше діагностований ЦД; NS — статистично незначущий; ODYSSEY — Open Label Study of Long Term Safety Evaluation of Alirocumab; SPIRE — Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of Vascular Events.

дозах. Найменш суперечлива популяція пацієнтів з високим ризиком АССЗ для використання інгібіторів PCSK9 включає хворих [57, 58]:

- 1) із сімейною гіперхолестеринемією;
- 2) тяжким перебігом і/або дуже високим ризиком АССЗ із стійким підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ, незважаючи на використання високоінтенсивної терапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази;
- 3) з ЦД, які додатково мають будь-який із цих станів; такі пацієнти становлять підгрупу особливо високого ризику, для якої інгібітори PCSK9 заслуговують на серйозну увагу.

Для хворих із нещодавно діагнованим ЦД 2-го типу поточний алгоритм контролю ліпідів для зниження ризику АССЗ рекомендується розпочинати зі статинів [58, 59]. Езетиміб є наступним ЛЗ, який слід додати, якщо рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів вищий за прийнятний. Обґрунтування: задовільна переносимість і низька вартість, простота введення і сприйняття пацієнтами та докази користі для серцево-судинної системи, особливо у пацієнтів з ЦД. У випадках неефективності комбінації статинів із езетимібом інгібітор PCSK9 є доцільним і раціональним вибором [58, 59].

Майже всі клінічні випробування інгібіторів PCSK9 проводилися з фоновою терапією статинами, тому з точки зору доказової медицини ці препарати необхідно використовувати разом із інгібіторами ГМК-КоА-редуктази як базовою терапією. Гіполіпідемічний ефект лікування слід оцінювати протягом трьох місяців після початку лікування. Хоча наднизькі рівні ХС ЛПНЩ, як результат пригнічення PCSK9, добре переносяться пацієнтами, дозу статинів доцільно знизити, якщо рівень ХС ЛПНЩ настільки низький, що його практично неможливо визначити, наприклад < 0,4 ммоль/л [58, 59].

Проте, незважаючи на ефективність інгібіторів PCSK9 у зниженні ХС ЛПНЩ та їх бездоганний профіль безпеки, залишаються відкритими питання щодо ефектів цих ЛЗ та механізму їх дії [14, 57, 60]:

1. Чи виявляється ефект блокади антитілами протягом декількох хвилин після ін'єкції? Відомо, що комплекс «PCSK9 — ЛПНЩ-рецептор» утворюється лише за кілька хвилин, тоді як деградація ЛПНЩ-рецепторів займає кілька годин.
2. Які фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики комплексу «антиген — антитіло»? Адже певна частина комплексу осідає на ліпопротеїнах, кліренс яких призводить до спільної елімінації імунних комплексів за відомими механізмами.
3. Чи знижують моноклональні антитіла до PCSK9 ризик дестабілізації атеросклеротичної бляшки та кардіоваскулярних подій? Це впливає із того, що блокада PCSK9 зменшує вміст ХС ЛПНП, а також інгібує дію PCSK9 у самій бляшці.

Загалом клінічні дані свідчать про те, що інгібітори PCSK9 добре переносяться та забезпечують, на додаток до високоінтенсивної терапії статинами, значне зниження рівня ХС ЛПНЩ у хворих на ЦД 2-го типу і діабетичну ДПП. Використання інгібіторів PCSK9 не супроводжується втратою глікемічного контролю або підвищенням ризику розвитку ЦД в осіб без попередньо

діагнованого ЦД, а також може запобігти СС-подіям або зменшити їх надалі [42].

Отже, припускають, що анти-PCSK9 терапія, спрямована на циркулюючий білок PCSK9 печінкового походження, може достатньо обмежено впливати на експресію ЛПНЩ-рецепторів у β -клітинах підшлункової залози і, відповідно, не підвищувати ризику ЦД [37]. Довгострокове спостереження за результатами рандомізованих клінічних випробувань інгібіторів PCSK9 повинно дати чітку відповідь на це важливе питання.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Фінансуючі організації не відігравали жодної ролі при написанні статті або в рішенні подати звіт для публікації.

Участь авторів у підготовці статті. В.О. Сергієнко — концепція та дизайн, написання тексту, редагування; О.О. Сергієнко — концепція та дизайн, аналіз літератури, написання тексту, редагування.

Список літератури

1. Bardolia C., Amin N.S., Turgeon J. Emerging Non-statin Treatment Options for Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021 Nov 17. 8. 789931. doi: 10.3389/fcvm.2021.
2. Ziegler D., Porta M., Papanas N., Mota M., Jermendy G., Beltramo E., Mazzeo A. et al. The role of biofactors in diabetic microvascular complications. *Curr. Diabetes Rev.* 2022. 18(4). e250821195830. doi: 10.2174/1871527320666210825112240.
3. Navarese E.P., Buffon A., Andreotti F., Kozinski M., Welton N., Fabiszak T., Caputo S. et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2013 Apr 15. 111(8). 1123-30. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037.
4. Yu Q., Chen Y., Xu C.B. Statins and New-Onset Diabetes Mellitus: LDL Receptor May Provide a Key Link. *Front. Pharmacol.* 2017 Jun 13. 8. 372. doi: 10.3389/fphar.2017.00372.
5. Serhiyenko V.A., Serhiyenko L.M., Sehin V.B., Serhiyenko A.A. Effect of alpha-lipoic acid on arterial stiffness parameters in type 2 diabetes mellitus patients with cardiac autonomic neuropathy. *Endocr. Regul.* 2021. 55(4). 224-233. doi: 10.1016/2478/enr-2021-0024.
6. Paneni F., Costantino S. PCSK9 in diabetes: sweet, bitter or sour? *Eur. Heart J.* 2019 Jan 21. 40(4). 369-371. doi: 10.1093/eurheartj/ehy432.
7. Handelsman Y., Lepor N.E. PCSK9 Inhibitors in Lipid Management of Patients With Diabetes Mellitus and High Cardiovascular Risk: A Review. *J. Am. Heart Assoc.* 2018 Jun 22. 7(13). e008953. doi: 10.1161/JAHA.118.008953.
8. Serhiyenko V., Serhiyenko A. Ezetimibe and diabetes mellitus: a new strategy for lowering cholesterol. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022. 18(5). 302-314. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.5.2022.1190>.
9. Stein E.A., Kasichayanula S., Turner T., Kranz T., Arumugam U., Biernat L., Lee J. et al. Antisense-mediated reduction of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): a first-in-human randomized, placebo-controlled trial. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015 Dec. 80(6). 1350-1361. doi: 10.1111/bcp.12738.

10. Tripaldi R., Lanuti P., Simeone P.G., Liani R., Bologna G., Ciotti S., Simeone P. et al. Endogenous PCSK9 may influence circulating CD45^{neg}/CD34^{bright} and CD45^{neg}/CD34^{bright}/CD146^{neg} cells in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sci. Rep.* 2021 May 6. 11(1). 9659. doi: 10.1038/s41598-021-88941-x.
11. Dijk W., Cariou B. Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors in people with diabetes and dyslipidaemia. *Diabetes Obes. Metab.* 2019 Apr. 21(Suppl 1). 39-51. doi: 10.1111/dom.13636.
12. Vohnout B., Lisičanová J., Havranová A. PCSK9 inhibitors and diabetes mellitus. *Vnitr Lek.* 2019 Winter. 64(12). 1186-1189. PMID: 30704255.
13. Arsenault B.J., Pelletier-Beaumont E., Almeras N., Tremblay A., Poirier P., Bergeron J., Despres J.P. PCSK9 levels in abdominally obese men: Association with cardiometabolic risk profile and effects of a one-year lifestyle modification program. *Atherosclerosis.* 2014 Oct. 236(2). 321-326. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.010.
14. Chernyshov V.A., Rudyk I.S. Correction of hypercholesterolemia in clinical practice: PCSK9 inhibitors as a new direction in hypolipidemic therapy. *Journal Ratsionalnaya Farmakoterapiya.* 2018. 4(49). 5-14. Available from: <http://rpht.com.ua>.
15. Chaulin A.M. New groups of hypolipidemic medications based on inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Part I. *Clin. Med.* 2020. 98(11-12). 739-744. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-739-744.
16. Marouf B.H., Iqbal Z., Mohamad J.B., Bashir B., Schofield J., Syed A., Kilpatrick E.S. et al. Efficacy and Safety of PCSK9 Monoclonal Antibodies in Patients With Diabetes. *Clin. Ther.* 2022 Feb. 44(2). 331-348. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.12.005.
17. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A., Kuder J.F. et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017 May 4. 376(18). 1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
18. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bitner V.A., Diaz R., Edelberg J.M. et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2018 Nov 29. 379(22). 2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.
19. Ray K.K., Wright R.S., Kallend D., Koenig W., Leiter L.A., Raal F.J., Bisch J.A. et al.; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 2020 Apr 16. 382(16). 1507-1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387.
20. Lindholm M.W., Elmén J., Fisker N., Hansen H.F., Persson R., Möller M.R., Rosenbohm C. et al. PCSK9 LNA antisense oligonucleotides induce sustained reduction of LDL cholesterol in nonhuman primates. *Mol. Ther.* 2012 Feb. 20(2). 376-381. doi: 10.1038/mt.2011.260.
21. van Poelgeest E.P., Hodges M.R., Moerland M., Tessier Y., Levin A.A., Persson R., Lindholm M.W. et al. Antisense-mediated reduction of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): a first-in-human randomized, placebo-controlled trial. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015 Dec. 80(6). 1350-1361. doi: 10.1111/bcp.12738.
22. Stein E.A., Kasichayanula S., Turner T., Kranz T., Arumugam U., Biernat L., Lee J. LDL cholesterol reduction with BMS-962476, an adnectin inhibitor of PCSK9: results of a single ascending dose study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014 Apr. 63(Suppl 12). A1372. doi: 10.1016/S0735-1097(14)61372-3.
23. Stein E., Toth P., Butcher M., Kereiakes D., Magnu P., Bays H., Zhou R. et al. Safety, tolerability and LDL-C reduction with a novel anti-PCSK9 recombinant fusion protein (LIB003): results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Atherosclerosis.* 2019. 287. e7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.019.
24. Kawakami R., Nozato Y., Nakagami H., Ikeda Y., Shimamura M., Yoshida S., Sun J. et al. Development of vaccine for dyslipidemia targeted to a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) epitope in mice. *PLoS One.* 2018 Feb 13. 13(2). e0191895. doi: 10.1371/journal.pone.0191895.
25. Momtazi-Borojeni A.A., Jaafari M.R., Badiie A., Banach M., Sahebkar A. Therapeutic effect of nanoliposomal PCSK9 vaccine in a mouse model of atherosclerosis. *BMC Med.* 2019 Dec 10. 17(1). 223. doi: 10.1186/s12916-019-1457-8.
26. Lintner N.G., McClure K.F., Petersen D., Londregan A.T., Piotrowski D.W., Wei L., Xiao J. et al. Selective stalling of human translation through small-molecule engagement of the ribosome nascent chain. *PLoS Biol.* 2017 Mar 21. 15(3). e2001882. doi: 10.1371/journal.pbio.2001882.
27. Masuda Y., Yamaguchi S., Suzuki C., Aburatani T., Naganoya Y., Miyauchi R., Suzuki E. et al. Generation and Characterization of a Novel Small Biologic Alternative to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Antibodies, DS-9001a, Albumin Binding Domain-Fused Anticalin Protein. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2018 May. 365(2). 368-378. doi: 10.1124/jpet.117.246652.
28. Miranda M.X., van Tits L.J., Lohmann C., Arsiwala T., Winnik S., Tailleux A., Stein S. et al. The Sirt1 activator SRT3025 provides atheroprotection in Apoe^{-/-} mice by reducing hepatic Pcsk9 secretion and enhancing Ldlr expression. *Eur. Heart J.* 2015 Jan 1. 36(1). 51-59. doi: 10.1093/eurheartj/ehu095.
29. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group; Writing Committee, Sammons E., Hopewell J.C., Chen F., Stevens W., Walendzus K., Valdes-Marquez E., Dayanandan R. et al.; REVEAL Collaborative Group. Long-term safety and efficacy of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *Eur. Heart J.* 2022 Apr 6. 43(14). 1416-1424. doi: 10.1093/eurheartj/ehab863.
30. Dong B., Singh A.B., Fung C., Kan K., Liu J. CETP inhibitors downregulate hepatic LDL receptor and PCSK9 expression in vitro and in vivo through a SREBP2 dependent mechanism. *Atherosclerosis.* 2014 Aug. 235(2). 449-462. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.931.
31. Miyosawa K., Watanabe Y., Murakami K., Murakami T., Shibata H., Iwashita M., Yamazaki H. et al. New CETP inhibitor K-312 reduces PCSK9 expression: a potential effect on LDL cholesterol metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2015 Jul 15. 309(2). E177-190. doi: 10.1152/ajpendo.00528.2014.
32. Rosenson R.S., Hegele R.A., Fazio S., Cannon C.P. The Evolving Future of PCSK9 Inhibitors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018 Jul 17. 72(3). 314-329. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.054.
33. Momtazi A.A., Banach M., Pirro M., Stein E.A., Sahebkar A. PCSK9 and diabetes: is there a link? *Drug Discov. Today.* 2017 Jun. 22(6). 883-895. doi: 10.1016/j.drudis.2017.01.006.
34. Seidah N.G., Prat A. The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012 May. 11(5). 367-383. doi: 10.1038/nrd3699.
35. Lotta L.A., Sharp S.J., Burgess S., Perry J.R.B., Stewart I.D., Willems S.M., Luan J. et al. Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Genetic Variants and Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA.* 2016 Oct 4. 316(13). 1383-1391. doi: 10.1001/jama.2016.14568.
36. Schmidt A.F., Swerdlow D.I., Holmes M.V., Patel R.S., Fairhurst-Hunter Z., Lyall D.M., Hartwig F.P. et al.; UCLEB consortium, Sattar N. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mende-

lian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Feb. 5(2). 97-105. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30396-5.

37. Da Dalt L., Ruscica M., Bonacina F., Balzarotti G., Dhyani A., Di Cairano E., Baragetti A. et al. PCSK9 deficiency reduces insulin secretion and promotes glucose intolerance: the role of the low-density lipoprotein receptor. *Eur. Heart J.* 2019 Jan 21. 40(4). 357-368. doi: 10.1093/eurheartj/ehy357.

38. Higuchi S., Izquierdo M.C., Haeusler R.A. Unexplained reciprocal regulation of diabetes and lipoproteins. *Curr. Opin. Lipidol.* 2018 Jun. 29(3). 186-193. doi: 10.1097/MOL.0000000000000521.

39. Bonnefond A., Yengo L., Le May C., Fumeron F., Marre M., Balkau B., Charpentier G. et al.; DESIR study group. The loss-of-function PCSK9 p.R46L genetic variant does not alter glucose homeostasis. *Diabetologia.* 2015 Sep. 58(9). 2051-2055. doi: 10.1007/s00125-015-3659-8.

40. Sattar N., Preiss D., Robinson J.G., Djedjos C.S., Elliott M., Somaratne R., Wasserman S.M. et al. Lipid-lowering efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab (AMG 145) in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 May. 4(5). 403-410. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00003-6.

41. Karatasakis A., Danek B.A., Karacsonyi J., Rangan B.V., Roesle M.K., Knickelbine T., Miedema M.D. Effect of PCSK9 Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 35 Randomized Controlled Trials. *J. Am. Heart Assoc.* 2017 Dec 9. 6(12). e006910. doi: 10.1161/JAHA.117.006910.

42. Colhoun H.M., Ginsberg H.N., Robinson J.G., Leiter L.A., Müller-Wieland D., Henry R.R., Cariou B. et al. No effect of PCSK9 inhibitor alirocumab on the incidence of diabetes in a pooled analysis from 10 ODYSSEY Phase 3 studies. *Eur. Heart J.* 2016 Oct 14. 37(39). 2981-2989. doi: 10.1093/eurheartj/ehw292.

43. de Carvalho L.S.F., Campos A.M., Sposito A.C. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors and Incident Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis With Over 96,000 Patient-Years. *Diabetes Care.* 2018 Feb. 41(2). 364-367. doi: 10.2337/dc17-1464.

44. Sattar N., Toth P.P., Blom D.J., Koren M.J., Soran H., Uhart M., Elliott M. et al. Effect of the Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitor Evolocumab on Glycemia, Body Weight, and New-Onset Diabetes Mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2017 Nov 1. 120(9). 1521-1527. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.07.047.

45. Cao Y.X., Liu H.H., Dong Q.T., Li S., Li J.J. Effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibodies on new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2018 Jun. 20(6). 1391-1398. doi: 10.1111/dom.13235.

46. Guedeney P., Giustino G., Sorrentino S., Claessen B.E., Camaj A., Kalkman D.N., Vogel B. et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. Heart J.* 2019 Jul. 3. ehz430. doi: 10.1093/eurheartj/ehz430.

47. Khan S.U., Rahman H., Okunrintemi V., Riaz H., Khan M.S., Sattar S., Kaluski E. et al. Association of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol with Contemporary Lipid-Lowering Therapies and Risk of Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Heart Assoc.* 2019 Apr 2. 8(7). e011581. doi: 10.1161/JAHA.118.011581.

48. Monami M., Sesti G., Mannucci E. PCSK9 inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis of metabolic and cardiovascular outcomes in patients with diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2019 Apr. 21(4). 903-908. doi: 10.1111/dom.13599.

49. Chen Q., Wu G., Li C., Qin X., Liu R., Zhang M. Safety of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Monoclonal Antibodies in Regard to Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2020 Aug. 20(4). 343-353. doi: 10.1007/s40256-019-00386-w.

50. Chiu S.W., Pratt C.M., Feinn R., Chatterjee S. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors and Ezetimibe on Risk of New-Onset Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Large, Double-Blinded Randomized Controlled Trials. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2020 Sep. 25(5). 409-417. doi: 10.1177/1074248420924983.

51. Ridker P.M., Revkin J., Amarenco P., Brunell R., Curto M., Civeira F., Flather M. et al.; SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* 2017 Apr 20. 376(16). 1527-1539. doi: 10.1056/NEJMoa1701488.

52. Ray K.K., Del Prato S., Müller-Wieland D., Cariou B., Colhoun H.M., Tinahones F.J., Domenger C. et al. Alirocumab therapy in individuals with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease: analysis of the ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA and DM-INSULIN studies. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019 Nov 9. 18(1). 149. doi: 10.1186/s12933-019-0951-9.

53. Blom D.J., Koren M.J., Roth E., Monsalvo M.L., Djedjos C.S., Nelson P., Elliott M. et al. Evaluation of the efficacy, safety and glycaemic effects of evolocumab (AMG 145) in hypercholesterolaemic patients stratified by glycaemic status and metabolic syndrome. *Diabetes Obes. Metab.* 2017 Jan. 19(1). 98-107. doi: 10.1111/dom.12788.

54. Iqbal Z., Dhage S., Mohamad J.B., Abdel-Razik A., Donn R., Malik R., Ho J.H. et al. Efficacy and safety of PCSK9 monoclonal antibodies. *Expert Opin. Drug Saf.* 2019 Dec. 18(12). 1191-1201. doi: 10.1080/14740338.2019.1681395.

55. Ference B.A., Robinson J.G., Brook R.D., Catapano A.L., Chapman M.J., Neff D.R., Voros S. et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016 Dec 1. 375(22). 2144-2153. doi: 10.1056/NEJMoa1604304.

56. Besseling J., Kastelein J.J., Defesche J.C., Hutten B.A., Hovingh G.K. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2015 Mar 10. 313(10). 1029-1036. doi: 10.1001/jama.2015.1206.

57. Andreadou I., Tsoumani M., Vilahur G., Ikonomidis I., Badiomon L., Varga Z.V., Ferdinandy P. et al. PCSK9 in Myocardial Infarction and Cardioprotection: Importance of Lipid Metabolism and Inflammation. *Front Physiol.* 2020 Nov 12. 11. 602497. doi: 10.3389/fphys.2020.602497.

58. Pearson G.J., Thanassoulis G., Anderson T.J., Barry A.R., Couture P., Dayan N., Francis G.A. et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can. J. Cardiol.* 2021 Aug. 37(8). 1129-1150. doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.016.

59. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022 Jan 1. 45(Suppl 1). S144-S174. doi: 10.2337/dc22-S010.

60. Cicero A.F., Tartagni E., Ertek S. Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: a review of available clinical data. *Expert Opin. Drug Saf.* 2014 Aug. 13(8). 1023-1030. doi: 10.1517/14740338.2014.932348.

Отримано/Received 24.11.2022

Рецензовано/Revised 29.12.2022

Прийнято до друку/Accepted 24.01.2023 ■

Information about authors

Victoria Serhiyenko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

Alexandr Serhiyenko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenkoa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Information about funding. Financial institutions played no role in writing the article or in deciding to report for publication.

Authors' contribution. V.A. Serhiyenko — concept and design, writing the text, editing; A.A. Serhiyenko — concept and design, literature analysis, writing the text, editing.

V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: prospects for cholesterol-lowering therapy in type 2 diabetes

Abstract. Diabetic dyslipoproteinemia (DLP), characterized by quantitative, qualitative, and kinetic changes in all major circulating lipids, contributes to an increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). Inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) by human monoclonal antibodies is a promising treatment for diabetic DLP. Several drugs differ in their mechanisms of inhibition of PCSK9 activity. The following groups are conditionally distinguished: PCSK9 monoclonal antibodies (anti-PCSK9 monoclonal antibodies): evolocumab, alirocumab, bococizumab (injectable); other injectable medications with different mechanism of actions (inclisiran, SPC4061, SPC5001, adnectin BMS-962476, LIB003, anti-PCSK9 vaccine; anti-PCSK9 vaccine (nanoparticle-based); orally administered drugs (PF-06446846, DS-9001a, SRT3025); cholesteryl ester transfer protein/PCSK9 inhibitors (anacetrapib, evacetrapib, torcetrapib, K-312). This review aims to discuss the role of alirocumab and evolocumab, fully humanized monoclonal antibodies, in the treatment of type 2 DM patients with DLP and to consider their effectiveness and safety. **Strategy of search.** Scopus, Science Direct (from Elsevier), and PubMed, including the Medline

databases, were searched. The following keywords were used: autonomic nervous system, heart rate variability, baroreflex sensitivity, diabetic cardiac autonomic neuropathy, and MeSH terms. A manual search of the bibliography of publications was used to identify research results that could not be found with the online search. Statins are the first line of choice for treating DLP in patients with type 2 DM to reduce the risk of atherosclerotic cardiovascular disease. Ezetimibe is the next drug to be added if patients' low-density lipoprotein cholesterol levels are higher than acceptable. In cases of failure of the combination of statins with ezetimibe, PCSK9 inhibitor is a reasonable and rational choice. Overall, clinical data suggest that PCSK9 inhibitors are well tolerated and provide a significant reduction in low-density lipoprotein cholesterol levels in type 2 DM patients with DLP in addition to high-intensity statin therapy. The use of PCSK9 inhibitors is not associated with impaired glycemic control or increased risk of diabetes development in individuals without previously diagnosed DM and may prevent or reduce subsequent cardiovascular events.

Keywords: diabetes mellitus; proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors; review

УДК 616.61-008.64:616.43.08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.1.2023.1243>

Катеренчук І.П., Рустамян С.Т., Талаш В.В., Ярмола Т.І.
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Гормональний дисбаланс у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю у додіалізний та діалізний періоди (частина 1)

Резюме. В оглядовій статті проведено аналіз літературних джерел, у яких висвітлено зміни концентрації окремих гормонів (паратиреоїдного гормону, інсуліну, гормону росту, пролактину) у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю (ХНН) у додіалізний та діалізний періоди. Розкриті патогенетичні взаємозв'язки між порушеннями функцій нирок та концентрацією гормонів у крові і змінами їх біологічних ефектів. Паратиреоїдний гормон (ПТГ) розглядається як «уремічний токсин», оскільки його концентрація в крові починає зростати при зниженні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше ніж 50 мл/хв. Усі стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) супроводжуються порушенням кальцій-фосфорного обміну. Тривалий надлишок ПТГ призводить до втрати кісткової маси та розвитку вторинного гіперпаратиреозу, який є частим ускладненням при пізніх стадіях ХНН та у пацієнтів на діалізі. При ХНН підвищення концентрації інсуліну зумовлене зниженням ШКФ та екскреції інсуліну в проксимальних каналцях нирок, а також порушенням метаболізму інсуліну, що призводить до подовження періоду напіврозпаду інсуліну. Тривала діалізна терапія усуває фактори, що знижують деградацію інсуліну позанирковими тканинами, що підвищує чутливість тканин до його впливу. В експериментальних і клінічних дослідженнях показано, що надлишок гормону росту може несприятливо впливати на функціональний стан нирок, включно з клубочковою гіперфільтрацією та розвитком гломерулосклерозу. При призначенні рекомбінантного людського інсуліноподібного фактора росту слід брати до уваги можливість його несприятливого впливу на функціональний стан нирок. Рівень пролактину підвищується при ХХН у результаті зниженого кліренсу та підвищеної секреції. Гіперпролактинемія проявляється галактореєю та гіпогонадізмом. Терапія діалізом не нормалізує підвищену концентрацію пролактину. Відзначено сучасні можливості патогенетичної корекції ендокринного дисбалансу у пацієнтів з ХНН. Аргументовано доведено, що нирки відіграють важливу роль у регуляції рівня гормонів у крові, а ендокринні розлади є однією з найважливіших складових уремичного синдрому, який потребує подальшого вивчення, вдосконалення терапії і профілактики гормональних порушень у додіалізній та діалізній стадії ХХН.

Ключові слова: огляд; хронічна ниркова недостатність; діаліз; паратиреоїдний гормон; інсулін; гормон росту; пролактин

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є важливою проблемою охорони здоров'я, оскільки вона вражає приблизно 9–12 % населення світу [1]. Високу та зростаючу поширеність серед населення ХХН має головним чином через те, що основними її причинами є значно поширені цукровий діабет (ЦД) та артеріальна гіпертензія (АГ). ХХН притаманна підвищена смертність від серцево-судинних захворювань, через які щорічно у світі помирає від 5 до 10 мільйонів людей [2].

Пацієнти, які лікуються діалізними методами (гемо- та перитонеальним діалізом), кваліфікуються як хворі на ХХН VД стадії. Чисельність популяції хворих, які отримують лікування методами ниркової замісної терапії, зростає швидше, ніж чисельність населення світу загалом [3].

Зміни нормальної функції нирок при ХХН впливають на метаболічну екскрецію багатьох гормонів, а пацієнти з хронічною хворобою нирок/термінальною

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Катеренчук Іван Петрович, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: ikaterenchuk@ukr.net; тел.: +380 (95) 581 60 09, +380 (67) 913 29 87

For correspondence: Ivan Katerenchuk, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 2, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: ikaterenchuk@ukr.net; phone: +380 (95) 581 60 09, +380 (67) 913 29 87

Full list of authors information is available at the end of the article.

стадією ниркової недостатності (ТНН) мають численні ендокринні розлади, які можуть прогресувати. Ендокринний дисбаланс при ХХН через зниження функції нирок значно впливає на якість життя пацієнтів. Порушення функцій окремих ендокринних залоз реалізуються у формуванні профілю конкретного пацієнта, причому зміни можуть відбуватися як в до-, так і в діалізний період, що визначає необхідність аналізувати гормональний статус у різні періоди ХХН.

Паратиреоїдний гормон (паратгормон, ПТГ) при ХНН

ПТГ — поліпептидний білок, виділяється прищитоподібними залозами (ПЩЗ) і відіграє визначальну роль у гомеостазі кальцію та фосфату шляхом впливу на кісткову тканину, ниркові каналці та шлунково-кишковий тракт. При ХХН спостерігається порушення ниркового синтезу вітаміну D, за якого ПТГ сприяє активації ферменту 1-альфа-гідроксилази для гідроксилювання 25-гідроксивітаміну D до 1,25-гідроксивітаміну D. Згодом подальший дефіцит вітаміну D призводить до зниження шлунково-кишкового всмоктування кальцію, позитивного зворотного зв'язку з ПЩЗ, гіперплазії ПЩЗ і вторинного гіперпаратиреозу (ВГП) [4].

Встановлено, що дефіцит вітаміну D асоціюється як з цукровим діабетом 2-го типу, так і з автоімунними розладами щитоподібної залози (ЩЗ). У популяції пацієнтів із ЦД 2-го типу та субклінічним гіпотиреозом зі значною поширеністю дефіциту/недостатності вітаміну D показано, що зазначені розлади пов'язані із субклінічним гіпотиреозом [5].

ПТГ розглядають як уремичний токсин, оскільки його концентрація в сироватці крові зростає за умов зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше ніж 50 мл/хв. Тривала гіперпродукція ПТГ призводить до втрати кісткової маси та екстраскелетних кальцифікацій, насамперед у серцево-судинній системі [6]. Надмірна затримка фосфору внаслідок його зниженого виділення через нирки починається вже на третій стадії ХХН, коли зменшується активна маса ниркової паренхіми, що призводить до зниження продукції активної форми вітаміну D (кальцитріол) і порушення всмоктування кальцію зі шлунково-кишкового тракту. Унаслідок зазначених змін відбувається зниження концентрації іонізованого кальцію та збільшення екскреції ПТГ, а надлишок ПТГ призводить до розвитку ВГП з мобілізацією іонів кальцію та фосфору з кісткової тканини [7].

Ці розлади посилюються резистентністю на рівні рецепторів кальцію та вітаміну D, а також надмірною кількістю факторів, що стримують вироблення активного вітаміну D [8]. Практично усі стадії ХХН супроводжуються порушенням кальцій-фосфорного балансу, а тяжкий ВГП є частим ускладненням при пізніх стадіях ХХН та у хворих на діалізі. На четвертій стадії ХХН часто спостерігаються гіпокальціємія, гіперфосфатемія, зниження концентрації вітаміну D і приблизно 4-кратне підвищення концентрації ПТГ. На п'ятій стадії ХХН концентрація ПТГ значно зростає [9].

На пізніх стадіях ХХН ПТГ не в змозі забезпечити ниркову екскрецію фосфату, а результатом ХХН і ВГП є гіпокальціємія, гіперфосфатемія та низький рівень вітаміну D [10].

Кальційчутливий рецептор (CaSR) є основним фізіологічним регулятором секреції ПТГ, тому його активація кальцієм швидко пригнічує рівень ПТГ. Іншим важливим учасником регуляції мінерального обміну є рецептор вітаміну D, який перебуває під впливом вітаміну D і впливає на всмоктування кальцію і фосфату в кишечнику, експресію гена ПТГ і мобілізацію кальцію в кістках. Рівень фосфату в сироватці крові впливає на вироблення фактора росту фібробластів 23, фосфатоніну, який модулює реабсорбцію фосфату в сироватці крові, синтез ПТГ і вироблення вітаміну D.

Пацієнти з ВГП мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних проблем і захворювань кісток. Сучасні настанови рекомендують розпочинати скринінг і лікування ВГП у всіх пацієнтів із ХХН вже на третій стадії (розрахункова ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) [11, 12]. Використання ПТГ як єдиного маркера ХХН може вводити в оману за певних умов, і з цієї причини лікарям необхідно обережно інтерпретувати значення ПТГ. У пацієнтів, у яких немає попередньої медичної документації, життєво важливо брати до уваги їх клінічну картину, точну інтерпретацію аналізу сечі та мікроскопії сечі, а також значення ПТГ під час прийняття початкових рішень щодо лікування [11]. Точне визначення концентрації в крові ПТГ має вирішальне значення для прийняття терапевтичних рішень у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю — розладом мінералів і кісток (ХНН-РМК). Аналіз ПТГ другого покоління, який часто називають аналізом інтактного ПТГ, є поточним стандартом і найбільш доступним аналізом у клінічній практиці. Проте аналізи інтактного ПТГ вимірюють як повнорозмірний біологічно активний ПТГ, так і гетерогенні фрагменти ПТГ у кровообігу, забезпечуючи сумнівну цінність вимірювання ПТГ у пацієнтів із ХНН-РМК [13].

З 1990-х років удосконалення лікування за допомогою аналогів вітаміну D, фосфатзв'язуючих речовин і кальційімімітичних препаратів розширило можливості лікування пацієнтів із ВГП, але деяким пацієнтам все ще потрібна паратиреоїдектомія для пом'якшення наслідків цього складного захворювання [14].

Сучасні терапевтичні підходи складаються з контролю споживання фосфатів за допомогою дієти або фосфатзв'язуючих речовин, призначення вітаміну D з активацією рецептора вітаміну D і кальційімімітичних засобів, які активують кальційчутливий рецептор. Незодавно новий пептид тривалої дії (етелькальцетид), що належить до класу кальційімімітиків, був схвалений для внутрішньовенного застосування пацієнтам із ВГП, які перебувають на гемодіалізі. Етелькальцетид зв'язується безпосередньо з кальційчутливим рецептором за допомогою сульфідного зв'язку, пригнічуючи вироблення та секрецію ПТГ. Етелькальцетид у пацієнтів із ВГП, які перебували на гемодіалізі, був ефективнішим, ніж плацебо та цинакальцет, зі зниженням рівня ПТГ на > 30 % у 76 % пацієнтів, які отримували етелькальцетид,

порівняно з 10 % у групі плацебо. Особливу увагу приділено безпеці препарату; найпоширенішим побічним ефектом було безсимптомне зниження рівня кальцію в крові, подібне до цинакальцету, тоді як шлунково-кишкові симптоми спостерігалися рідше. Цей багатонадійний новий препарат, доступний для кращого контролю ВГП, разом із препаратами, які вже використовуються, оптимізує лікування для нормалізації біохімічних параметрів [15].

Інсулін при ХНН

Інсулін — це гормон, який діє не лише на найбільш відомі органи, що реагують на інсулін (печінка, жирова тканина та скелетні м'язи), але й на нирки. Крім того, нирки відіграють основну роль у виведенні інсуліну та можуть впливати на рівень інсуліну в плазмі. У той час як його основна дія в основному пов'язана з гомеостазом глюкози, включно з модуляцією глюконеогенезу та ліполізу, у нирках ефекти інсуліну та інсулінорезистентність (ІР) змінюються залежно від того, чи знаходиться мішень у клубочках чи канальцях. Зокрема, якщо в клубочкових подоцитах інсулін сприяє поглинанню глюкози, беручи участь у проникності бар'єра, то в канальцях він сприяє реабсорбції глюкози та регуляції глюконеогенезу, а також відіграє важливу роль у гомеостазі натрію.

Важливо, що інсулін втручається в реабсорбцію альбуміну на канальцевому рівні. Крім того, ІР асоціюється з мікроальбумінурією навіть при нормоглікемії і тому може бути наявною незалежно від діагнозу ЦД. Ці результати підтверджують внесок нирок у розвиток ЦД та підкреслюють динаміку інсуліну та альбуміну до та незалежно від його розвитку [16]. У багатьох хворих на ХНН спостерігаються порушення балансу вуглеводів. Гіперінсулінемія та ІР виникають досить рано, хоча концентрації глюкози зазвичай нормальні. Підвищення концентрації інсуліну при ХНН зумовлене погіршенням клубочкової фільтрації та екскреції інсуліну в проксимальних канальцях, а також порушенням метаболізму інсуліну в клітинах проксимальних канальців, що призводить до подовження періоду напіврозпаду інсуліну. Тубулярна секреція збільшується разом із зниженням ШКФ, і тому лише при приблизно 15–20 мл/хв ШКФ значно знижується [16].

З огляду на уремію, ВГП та порушення ендокринної активності жирової тканини (гіперлептинемія) у пацієнтів із ХНН спостерігається підвищена екскреція інсуліну острівцями підшлункової залози, що пояснюється ІР [17]. Документально підтверджено, що ІР не залежить від стадії ниркової недостатності [18]. Тривала діалізна терапія, ймовірно, усуває фактори, які знижують деградацію інсуліну позанирковими тканинами, що підвищує чутливість тканин до його впливу. Дослідження А. Tuzcu et al. вказали на поліпшення резистентності до інсуліну лише при гемодіалізі на відміну від перитонального діалізу [19]. Терапія гемодіалізом може пришвидшити метаболічний кліренс інсуліну [20]. Нирки відіграють основну роль у деградації інсуліну, що виділяється в кров, але вони також неймовірно чутливі до дії інсуліну в усьому нефроні [21].

Важлива роль інсуліну у функціонуванні нирок додатково підтверджується підвищеною поширеністю ХХН у пацієнтів із ЦД 2-го типу та неалкогольною жировою хворобою печінки [22–24].

Відомо, що інсулін впливає на канальцеву реабсорбцію глюкози [25]. Крім того, гіперінсулінемія, спричинена гіперсекрецією підшлункової залози та/або порушенням печінкового кліренсу інсуліну, може пояснити зміни в ШКФ та посилення ниркового глюконеогенезу, що, у свою чергу, спричиняє відкладення жиру в печінці та, як прямий наслідок, може призвести до дисглікемії [26, 27].

Тіазолідиніони (ТЗД) — це клас пероральних антидіабетичних препаратів, які підвищують чутливість до інсуліну шляхом дії на рецептори, активовані пероксисомним проліфератором (PPAR γ). Вплив ТЗД на функцію нирок був раніше описаний на моделях мишей. Водночас було продемонстровано, що лікування ТЗД поліпшує чутливість до інсуліну у пацієнтів із ЦД 2-го типу та зменшує альбумінурію. Останній ефект, ймовірно, опосередкований одночасним підвищенням концентрації адипонектину в сироватці крові [28]. Ці результати були підтверджені метааналізом 15 подвійних сліпих рандомізованих клінічних випробувань [28] і в нещодавньому великому дослідженні за участю пацієнтів з ЦД [29].

Іншим цікавим класом гіпоглікемічних препаратів із позитивним ефектом для нирок є інгібітори натрій-глюкозного котранспортеру 2-го типу (іНГКТ2), які пригнічують реабсорбцію глюкози та натрію в проксимальних канальцях [30]. Ці препарати мають ренопротекторний ефект у пацієнтів із ЦД 2-го типу [31] незалежно від контролю глікемії [32]. Нирковий захисний ефект також можна пояснити зміненою гемодинамікою, зменшенням запалення та фіброзу, а крім того, контрольованим артеріальним тиском і втратою маси тіла [33]. У шурів, які отримували іНГКТ2, поліпшення глікемії супроводжувалося зниженням рівня інсуліну та ліпідів [34]. Крім того, ефекти іНГКТ2 пов'язані з підвищенням чутливості до інсуліну та зниженням альбумінурії [31].

К. Jaikumkao et al. відзначили, що на тваринній моделі ожиріння, спричиненого дієтою, з ІР та порушенням функції нирок лікування дапагліфлозином привело до поліпшення ІР, функції нирок та сигналізації ниркового інсуліну [35].

Тепер зрозуміло, що нирки є не просто мішенню дії інсуліну, але інсулін, точніше ІР також здатна викликати ХХН навіть за відсутності ЦД. ІР асоціюється зі збільшенням частоти ХХН і швидким зниженням функції нирок.

Гормон росту (ГР) при ХНН

Гормон росту та його медіатор — інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) мають різний вплив на нирки. ГР може діяти або безпосередньо на нирки, або через циркулюючий чи синтезований паракринним фактором ІФР-1. Система ГР/ІФР-1 регулює гломерулярну гемодинаміку, нирковий глюконеогенез, тубулярну обробку натрію та води, фосфату та кальцію, а також

нирковий синтез вітаміну D. Встановлено, що ГР безпосередньо посилює нирковий глюконеогенез у клітинах проксимальних каналців. При надлишку ГР він може безпосередньо індукувати гломерулосклероз та пошкодження подоцитів, які характеризуються їх гіпертрофією, апоптозом, дедиференціацією та/або перехресним зшиванням базальної мембрани, що призводить до підвищення проникності подоцитів для альбуміну та відшарування від базальної мембрани клубочків. Навпаки, надлишок ІФР-1 призводить лише до гіпертрофії каналців. Нирки пацієнтів із ХНН захищені від потенційно негативного впливу на клубочки, ймовірно, через нечутливість нирок до ГР, пов'язану з ХНН, та/або значно нижчу експозицію ГР у нирках [36].

Дослідження на тваринах і спостереження за пацієнтами з акромегалією демонструють, що надлишок ГР може мати шкідливий вплив на стан нирок, включно з клубочковою гіперфільтрацією, гіпертрофією нирок і гломерулосклерозом. Крім того, вважається, що підвищений рівень ГР у пацієнтів із погано контрольованим ЦД 1-го типу викликає пошкодження подоцитів і таким чином сприяє розвитку діабетичної нефропатії [37].

Висловлювалося занепокоєння, що у дітей, які лікуються від низького зросту не через захворювання нирок і отримують тривале лікування препаратами ГР, може у довгостроковій перспективі розвинути ХНН. У нещодавньому великому проспективному дослідженні оцінювали ШКФ, артеріальний тиск і мікроальбумінурію (МАУ) через 6 місяців, 2 роки та 5 років після припинення лікування рекомбінантним ГР у дорослих, які народилися замалими для гестаційного віку [38]. Значне зниження ШКФ відмічалось лише через 6 місяців. Середні значення артеріального тиску та альбумінурії не відрізнялися у пацієнтів, які отримували попередню терапію рекомбінантним ГР, порівняно зі здоровими контрольними особами, які народилися з малим зростом, протягом періоду спостереження. Це підтверджує попередні клінічні дослідження та аналізи реєстрів щодо ниркового профілю безпеки лікування рекомбінантним ГР дітей з низьким зростом нениркового походження [39].

У пацієнтів з акромегалією виявляють клубочкову гіперфільтрацію, що характеризується приблизно 15% збільшенням ШКФ порівняно зі здоровими суб'єктами. Цей процес є оборотним у більшості, але не в усіх пацієнтів після хірургічного видалення аденоми гіпофіза [40]. Вважається, що стійка клубочкова гіперфільтрація сприяє розвитку альбумінурії у пацієнтів з акромегалією, які перенесли відстрочену операцію [41]. У дослідженні R. Baldelli МАУ зареєстрована у 55 % пацієнтів з акромегалією та була пов'язана з гіпертензією, порушенням толерантності до глюкози та ЦД [42].

Рекомбінантний ГР людини широко використовується для лікування низького зросту у дітей, у тому числі з ХНН. Затримка росту може зберігатися після трансплантації нирки внаслідок використання стероїдів, зниження функції нирок і порушення осі ГР — ІФР-1. Найбільшу користь від трансплантації отримують діти до шести років, демонструючи прискорення лінійного рос-

ту. Досліджуються нові способи лікування, спрямовані на резистентність до ГР, за допомогою рекомбінантного людського ІФР-1, рекомбінантного людського ІФР ВРЗ (rhIGFBP3), які можуть виявитися більш ефективними в лікуванні затримки росту при ХНН.

Концентрація ГР надмірно зростає після внутрішньовенного введення аргініну. На відміну від здорових людей у пацієнтів із ХНН спостерігалось підвищення концентрації ГР після стимуляційної терапії препаратами гормону росту [43]. У дорослих введення аналога ГР генерує приріст м'язової маси і може бути відповідним лікуванням білкової втрати енергії. Після початку діалізу концентрація ГР знижується, а лікування гемодіалізом призводить до підвищення активності ІФР-1, ймовірно, через виведення з кровообігу низькомолекулярних інгібіторів. Після трансплантації нирки досягається нормалізація метаболізму ГР [42].

Пролактин при ХНН

Пролактин — це білок, який виробляється лактотрофними клітинами передньої частки гіпофіза. При ХНН змінюється як кліренс, так і вироблення пролактину. Гіперпролактинемія є поширеним ендокринним розладом у пацієнтів з нирковою недостатністю. У випадках, коли у пацієнтів спостерігається галакторея, головний біль та/або порушення зору, клініцисти повинні бути обережними щодо можливості пухлини гіпофіза, що секретує пролактин [44]. Гіперпролактинемія діагностується у пацієнтів з нирковою недостатністю [45]. Уміст пролактину збільшується при втраті функції нирок і пов'язаний із серцево-судинними наслідками як у популяції з нормальною функцією нирок, так і в популяції з ХНН [46]. Підвищений рівень пролактину пов'язаний із зниженням рівня гемоглобіну, альбуміну та збільшенням частоти серцево-судинних подій [47].

Високі рівні пролактину в сироватці пов'язані з прогресуванням ХНН, запаленням і погіршенням функції нюху. Пацієнти з ХНН мають широкий спектр порушень нюху, як-от розрізнення запахів, ідентифікація та поріг виявлення. Хронічний запальний статус при ХНН пошкоджує нюховий епітелій, що призводить до зниження відчуття запахів. Крім того, зниження когнітивних функцій погіршує здатність диференціювати запахи. Неясно, чи перитонеальний діаліз і гемодіаліз поліпшують нюховий дефіцит, але трансплантація нирки має сильний позитивний ефект [48].

Рівень пролактину підвищується при ХНН у результаті зниженого кліренсу та підвищеної секреції. Гіперпролактинемія проявляється галактореєю та гіпогонадизмом. З розвитком термінальної ниркової недостатності погіршується функція статевих залоз. Підвищення сироваткового пролактину пов'язане зі зниженням ШКФ. Основною причиною підвищення рівня пролактину у сироватці є зниження дофамінергічного пригнічення вивільнення пролактину з гіпофіза з подальшим зниженням вивільнення лютеїнізуючого гормону. Пролактин розглядається як уремичний токсин, що призводить до втрати лібідо, проблем з ерекцією і безпліддя. У чоловіків це може викликати

гінекомастію та галакторею, а у жінок — порушення менструального циклу (аменорея або олігоменорея) та галакторею [49]. Лікування гіперпролактинемії здійснюється за допомогою агоністів дофаміну [50]. Терапія діалізом не нормалізує рівень пролактинемії. Це пояснюється тим, що діалізна терапія зазвичай не сприяє ефективному видаленню молекул середнього розміру, таких як пролактин. Навіть при частому гемодіалізі (6 або більше разів на тиждень) зниження пролактинемії не спостерігалось, як було продемонстровано в дослідженні за участю 177 пацієнтів, які перебували на щоденному діалізі, і 60 — на нічному гемодіалізі [51].

Капілярна гемодіалізація з високим потоком поліпшує кліренс молекул до 25 kDa, іноді до 50 kDa, що приводить до зниження пролактинемії. Однак було доведено, що через кілька годин після сеансу гемодіалізу рівень пролактину повертався до показників, які відзначалися до гемодіалізу [59].

Висновки

Нирки відіграють важливу роль у гормональному регулюванні. Ендокринні розлади — одні із найважливіших елементів уремичного синдрому, який недооцінюють і не повністю досліджують. Патогенетичні зв'язки дуже складні і не завжди очевидні. Знання про гормональні порушення та їх механізми при уремичному синдромі недостатньо поширені серед лікарів-ендокринологів. Діагностика через складність розладів і залежність результатів від застосовуваних тестів утруднена. При ХНН, крім розглянутих порушень, існують також комплексні порушення в частині, пов'язаній з функціями щитоподібної залози, надниркових, статевих залоз, гіпоталамуса і гіпофіза. Аналіз цих змін буде викладено у другій частині огляду.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Cockwell P., Fisher L.A. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet*. 2020. 395. 662-664. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32977-0.
2. Xie Y., Bowe B., Mokdad A.H., Xian H., Yan Y., Li T., Mad-dukuri G., Tsai C.Y., Floyd T., Al-Aly Z. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int*. 2018. 94. 567-581. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.011.
3. Thurlow J.S., Joshi M., Yan G., Norris K.C., Agodoa L.Y., Yuan C.M., Nee R. Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. *Am. J. Nephrol*. 2021. 52(2). 98-107. doi: 10.1159/000514550. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33752206; PMCID: PMC8057343.
4. Metzger M., Houillier P., Gauci C., Haymann J.P., Flammant M., Thervet E., Boffa J.J., et al.; NephroTest Study Group. Relation between circulating levels of 25(OH) vitamin D and parathyroid hormone in chronic kidney disease: quest for a threshold. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013 Jul. 98(7). 2922-8. doi: 10.1210/jc.2013-1294. Epub 2013 Apr 30. PMID: 23633202.

5. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pankiv I.V. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of calciferol. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019. 68. 46-51. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.2.07>.
6. Fujii H. Association between Parathyroid Hormone and Cardiovascular Disease. *Ther. Apher. Dial*. 2018 Jun. 22(3). 236-241. doi: 10.1111/1744-9987.12679. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29707916.
7. Li D., Zhang L., Zuo L., Jin C.G., Li W.G., Chen J.B. Association of CKD-MBD Markers with All-Cause Mortality in Prevalent Hemodialysis Patients: A Cohort Study in Beijing. *PLoS ONE*. 2017. 12(1). e0168537. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168537>.
8. Negri A.L., Brandenburg V.M. Calcitriol resistance in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Int. Urol. Nephrol*. 2014 Jun. 46(6). 1145-51. doi: 10.1007/s11255-013-0637-2.
9. Graves C.E., Hwang R., McManus C.M., Lee J.A., Kuo J.H. The effect of chronic kidney disease on intraoperative parathyroid hormone: A linear mixed model analysis. *Surgery*. 2021 May. 169(5). 1152-1157. doi: 10.1016/j.surg.2020.11.031. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33423798.
10. Chan S., Au K., Francis R.S., Mudge D.W., Johnson D.W., Pillars P.I. Phosphate binders in patients with chronic kidney disease. *Aust Prescr*. 2017. 40(1). 10-14. doi: 10.18773/austprescr. PMID: 28246429; PMCID: PMC5313253.
11. Nwosu I.F., Ibeson C.E., Olawoye A., Kyaw H., Kumar K., Odigwe C., Nwosu C.A., Oshunsanya A. Interpretation of Parathyroid Hormone Levels in Renal Impairment. *Cureus*. 2022. 14(6). e25819. doi: 10.7759/cureus.25819.
12. Miedziaszczyk M., Idasiak-Piechocka I., Wiśniewski O.W., Lacka K. A systematic review of the pharmacotherapy of secondary hyperparathyroidism (SHPT) in grades 3-5 Chronic Kidney Disease (CKD). *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2022 Jan. 26(1). 232-239. doi: 10.26355/eurev_202201_27773. PMID: 35049000.
13. Kritmetapak K., Pongchaiyakul C. Parathyroid Hormone Measurement in Chronic Kidney Disease: From Basics to Clinical Implications. *International Journal of Nephrology*. 2019. Article ID 5496710. <https://doi.org/10.1155/2019/5496710>.
14. Yuen N.K., Ananthakrishnan S., Campbell M.J. Hyperparathyroidism of Renal Disease. 2016. 20(3). 15-127. PMID: 2749950; PMCID: PMC4991918; doi: 10.7812/TPP/15-127.
15. Cozzolino M., Galassi A., Conte F., Mangano M., Di Lullo L., Bellasi A. Treatment of secondary hyperparathyroidism: the clinical utility of etelcalcetide. *Therapeutics and Clinical Risk Anagement*. 2017. 13. 679-689. doi <https://doi.org/10.2147/TCRM.S108490>.
16. Artunc F., Schleicher E., Weigert C., Fritsche A., Stefan N., Häring H.U. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. *Nat. Rev. Nephrol*. 2016. 12. 721-737. doi: 10.1038/nr-neph.2016.145. PMID: 27748389.
17. Sass M.R., Wewer Albrechtsen N.J., Pedersen J., Hare K.J., Borbye-Lorenzen N., Kiss K., Vilsbøll T., et al. Secretion of parathyroid hormone may be coupled to insulin secretion in humans. *Endocr. Connect*. 2020 Jul. 9(7). 747-754. doi: 10.1530/EC-20-0092. PMID: 32698134; PMCID: PMC7424341.
18. Nakashima A., Kato K., Ohkido I., Yokoo T. Role and Treatment of Insulin Resistance in Patients with Chronic Kidney Disease: A Review. *Nutrients*. 2021 Dec 2. 13(12). 4349. doi: 10.3390/nu13124349. PMID: 34959901; PMCID: PMC8707041.
19. Tuzcu A., Bahceci M., Yilmaz M.E., Turgut C., Kara I.H. The determination of insulin sensitivity in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in nondiabetic patients with end-stage renal disease. *Saudi Med. J*. 2005. 26. 786-791. PMID: 15951871.

20. Lambie M., Bonomini M., Davies S.J., Accili D., Arduini A., Zammit V. Insulin resistance in cardiovascular disease, uremia, and peritoneal dialysis. *Trends Endocrinol. Metab.* 2021 Sep. 32(9). 721-730. doi: 10.1016/j.tem.2021.06.001. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34266706; PMCID: PMC8893168.
21. Pina A.F., Borges D.O., Meneses M.J., Branco P., Birne R., Vilasi A., Macedo M.P. Insulin: Trigger and Target of Renal Functions. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020. 8. 519. doi: 10.3389/fcell.2020.00519.
22. Musso G., Gambino R., Tabibian J.H., Ekstedt M., Kechagias S., Hamaguchi M., Hultcrantz R., et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014. 22. 11(7). e1001680. doi: 10.1371/journal.pmed.1001680. PMID: 25050550; PMCID: PMC4106719.
23. Kim K.-S., Park S.W., Cho Y.-W., Kim S.-K. Higher prevalence and progression rate of chronic kidney disease in elderly patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab. J.* 2018. 42. 224-232. doi: 10.4093/dmj.2017.0065.
24. Kiapidou S., Liava C., Kalogirou M., Akriviadis E., Sinaikos E. Chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: what the Hepatologist should know? *Ann. Hepatol.* 2020. 19. 134-144. doi: 10.1016/j.aohp.2019.07.013.
25. Grytsiuk M. Changes in the convoluted tubules of the kidneys at the administration of NADP on the background of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2017. 13(8). 624-629. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.8.2017.119282>.
26. Naderpoor N., Lyons J.G., Mousa A., Ranasinha S., de Courten M.P.J., Soldatos G., de Courten B. Higher glomerular filtration rate is related to insulin resistance but not to obesity in a predominantly obese non-diabetic cohort. *Sci. Rep.* 2017. 3. 7. 45522. doi: 10.1038/srep45522. PMCID: PMC5377310.
27. Jung S.H., Jung C.H., Reaven G.M., Kim S.H. Adapting to insulin resistance in obesity: role of insulin secretion and clearance. *Diabetologia.* 2018 Mar. 61(3). 681-687. doi: 10.1007/s00125-017-4511-0.
28. Sarafidis P.A., Stafylas P.C., Georgianos P.I., Saratzis A.N., Lasaridis A.N. Effect of thiazolidinediones on albuminuria and proteinuria in diabetes: a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2010. 55. 835-847. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.11.013.
29. Ho C.C., Yang Y.S., Huang C.N., Lo S.C., Wang Y.H., Kornelius E. The efficacy of pioglitazone for renal protection in diabetic kidney disease. *PLoS One.* 2022 Feb 17. 17(2). e0264129. doi: 10.1371/journal.pone.0264129. PMID: 35176115; PMCID: PMC8853567.
30. Ferrannini E. Sodium-glucose co-transporters and their inhibition: clinical physiology. *Cell Metab.* 2017. 26. 27-38. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.011.
31. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., Bompoint S., Heerspink H.J.L., Charytan D.M., Edwards R., et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2019. 13. 80(24). 2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744. PMID: 30990260.
32. Cherney D.Z.I., Zinman B., Inzucchi S.E., Koitka-Weber A., Mattheus M., von Eynatten M., Wanner C. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. 5(8). 610-621. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30182-1. PMID: 28666775.
33. Williams D.M., Nawaz A., Evans M. Renal outcomes in type 2 diabetes: a review of cardiovascular and renal outcome trials. *Diabetes Ther.* 2020. 11. 369-386. doi: 10.1007/s13300-019-00747-3.
34. Huang Z., Huang L., Wang C., Zhu S., Qi X., Chen Y., Zhang Y. et al. SGLT2 Inhibitor Reduces Hyperinsulinemia and Restores Pulsatile Growth Hormone Secretion in Obese MC4RKO Mice. *J. Endocr. Soc.* 2020. 8. 4(Suppl. 1). SUN-672. doi: 10.1210/jendso/bvaa046.1158. PMCID: PMC7207352.
35. Jaikumkao K., Pongchaidecha A., Chueakula N., Thongnak L., Wanchai K., Chatsudhipong V., Chattipakorn N., Lungkaphin A. Renal outcomes with sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, dapagliflozin, in obese insulin-resistant model. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2018. 1864 (6 Pt A). 2021-2033. doi: 10.1016/j.bbadis. PMID: 29572114.
36. Kamenický P., Mazziotti G., Lombès M., Giustina A., Chanson P. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: pathophysiological and clinical implications. *Endocr. Rev.* 2014. 35. 234-281/ PMID: 24423979. doi: 10.1210/er.2013-1071.
37. Goedegebuure W.J., Kerkhof G.F., Hokken-Koelega A.C.S. Glomerular filtration rate, blood pressure and microalbuminuria in adults born SGA: a 5-year longitudinal study after cessation of GH treatment. *Clin. Endocrinol.* 2019. 91. 892-898. doi: 10.1111/cen.
38. Rhie Y.J., Yoo J.H., Choi J.H., Chae H.W., Kim J.H., Chung S., Hwang I.T. et al. Long-term safety and effectiveness of growth hormone therapy in Korean children with growth disorders: 5-year results of LG growth study. *PLoS One.* 2019. 14. PMID: 31095622. MCID: PMC6522217. DOI: 10.1371/journal.pone.0216927.
39. Kamenický P., Blanchard A., Gauci C., Salenave S., Létierce A., Lombès M., Brailly-Tabard S., et al. Pathophysiology of renal calcium handling in acromegaly: what lies behind hypercalciuria? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97. 2124-2133. PMID: 22496496. doi: 10.1210/jc.2011-3188.
40. Grunenwald S., Tack I., Chauveau D., Bennet A., Caron P. Impact of growth hormone hypersecretion on the adult human kidney. *Ann. Endocrinol. (Paris).* 2011. 72. 485-495. doi: 10.1016/j.ando.2011.08.001.
41. Baldelli R., De Marinis L., Bianchi A., Pivonello R., Gasco V., Auriemma R., Pasimeni G., et al. Microalbuminuria in insulin sensitivity in patients with growth hormone-secreting pituitary tumor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. 93. 710-714. doi: 10.1210/jc.2007-1197.
42. Chaudhary S., Gautam N., Karki M., Desha, S., Jayan A., Jha A.C., Tamang B., et al. Estimation of Serum Vitamin D2, Growth Hormone, Alkaline Phosphatase and Calcium Phosphate Product in Patients with End Stage Renal Disease. *Journal of Universal College of Medical Sciences.* 2021. 9(01). 61-65. <https://doi.org/10.3126/jucms.v9i01.37979>.
43. Feldt-Rasmussen B., Lange M., Sulowicz W., Gafter U., Lai K.N., Wiedemann J., Christiansen J.S., El Nahas M. Growth hormone treatment during hemodialysis in a randomized trial improves nutrition, quality of life, and cardiovascular risk. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. 18(7). 2161-71. doi: 10.1681/ASN.2006111207. PMID: 17554147.
44. Vroonen L., Daly A.F., Beckers A. Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas. *Neuroendocrinology.* 2019. 109. 20-27. doi: 10.1159/000497746. PMID: 30731464.
45. Huang W., Molitch M.E. Prolactin and Other Pituitary Disorders in Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2021 Mar. 41(2). 156-167. doi: 10.1016/j.semnephrol.2021.03.010. PMID: 34140094.

46. Dourado M., Cavalcanti F., Vilar L., Cantilino A. Relationship between Prolactin, Chronic Kidney Disease, and Cardiovascular Risk. *Int. J. Endocrinol.* 2020 Jun 22. 2020. 9524839. doi: 10.1155/2020/9524839. PMID: 32655635; PMCID: PMC7327580.

47. Loboda O. Hyperprolactinemia and Anemia in Hemodialysis Patients. *Actual Problems of Nephrology.* 2019. (25). 32-34. <https://doi.org/10.37321/nephrology.2019.25-05>.

48. Corona R., Ordaz B., Robles-Osorio L., Sabath E., Morales T. Neuroimmunoendocrine Link Between Chronic Kidney Disease and Olfactory Deficits. *Front. Integr. Neurosci.* 2022. 16. 763986. doi: 10.3389/fnint.2022.763986.

49. Fathalla M., AbdElkarim A., Abdraboh A., Modawe G. Evaluation of Serum Gonadotropin and Prolactin Level among Sudanese Patients with Chronic Renal Failure. *Journal of Medical Sciences.* 2021. 16. 3. doi: 10.18502/sjms.v16i3.9700.

50. Huang W., Molitch M.E. Prolactin and Other Pituitary Disorders in Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2021 Mar. 41(2). 156-167. doi: 10.1016/j.semnephrol.2021.03.010. PMID: 34140094.

51. Lo J.C., Beck G.J., Kaysen G.A., Chan C.T., Kliger A.S., Rocco M.V., Chertow G.M. Hyperprolactinemia in end-stage renal disease and effects of frequent hemodialysis. *Hemodial Int.* 2017. 21(2). 190-196. doi: 10.1111/hdi.12489. PMID: 27774730; PMCID: PMC7481141.

52. Wolley M.J., Hutchison C.A. Large uremic toxins: an unsolved problem in end-stage kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018 Oct 1. 33(suppl_3). iii6-iii11. doi: 10.1093/ndt/gfy179. PMID: 30281131; PMCID: PMC6168891.

Отримано/Received 07.12.2022

Рецензовано/Revised 10.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 25.01.2023 ■

Information about authors

Ivan Katerenchuk, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: ikaterenchuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3765-4895>
Rustamian Satiienik, MD, PhD, Assistant Professor of Internal Medicine, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0003-4348-6365>
Viktoria Talash, MD, PhD, Assistant Professor of Internal Medicine 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-5700-557X>
Tetiana Yarmola, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-7428-0223>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

I.P. Katerenchuk, S.T. Rustamyan, V.V. Talash, T.I. Yarmola
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Hormonal imbalance in patients with chronic renal failure in the pre-dialysis and dialysis periods (part 1)

Abstract. The review describes the problem of studying progressive changes of hormones concentrations (parathyroid hormone, insulin, somatotropin, prolactin) in patients with chronic renal failure on the pre-dialysis and dialysis stages. The pathogenetic relationships between kidney function deterioration and hormone concentrations as well as changes of their biological effects were evaluated. Parathyroid hormone is considered as an uraemic toxin, since its concentration in the blood begins to increase when the glomerular filtration rate decreases below 50 ml/min. All stages of chronic kidney disease are accompanied by disorders of calcium-phosphorus metabolism. Prolonged excess of parathyroid hormone leads to bone loss and to the progression to secondary hyperparathyroidism that is a frequent complication in patients with the later stages of chronic renal failure and, especially, in those on dialysis treatment. The elevation of insulin level in chronic renal failure is the consequence of progressive decrease in glomerular filtration rate and insulin excretion by proximal tubules. So, it results in insulin half-life prolongation. Long-term dialysis therapy eliminates factors that reduce the degradation of insulin by extrarenal tissues, which results in an improvement of their

insulin sensitivity. Experimental and clinical studies have shown that an excess of somatotropin can adversely affect the kidneys that leads to glomerular hyperfiltration and the progression to glomerulosclerosis. The risk of possible side effects on kidneys should be taken into account when prescribing recombinant human insulin-like growth factor. The prolactin concentration is usually increased in chronic kidney disease due to reduced clearance and increased secretion. Hyperprolactinemia manifests as galactorrhea and hypogonadism. Dialysis therapy can't normalize the increased concentration of prolactin. Modern options for pathogenetic treatment of endocrine disorders in patients with chronic renal failure are outlined in this article. It was found that kidneys play an important role in regulating hormones concentrations in the blood. Endocrine disorders are one of the most important components of the uraemic syndrome, which requires further clinical studies, aimed on the searching of better treatment strategies and prevention of hormonal imbalance on the pre-dialysis and dialysis stages of chronic kidney disease.

Keywords: review; chronic renal failure; dialysis; parathyroid hormone; insulin; growth hormone; prolactin

Алгоритми титрації базального інсуліну у пацієнтів з цукровим діабетом типу 2: чим простіше, тим краще (?)

Резюме. Базальний інсулін є першим і основним компонентом інсулінотерапії у пацієнтів з цукровим діабетом типу 2 (ЦД2). Виходячи з недоліків препаратів людського НПХ-інсуліну та переваг, які надають тривало діючі аналоги інсуліну, саме вони рекомендовані до пріоритетного застосування у пацієнтів з ЦД2. Провідним фактором успішності інсулінотерапії є титрування дози інсуліну з досягненням цільового діапазону глікемії. Дані клінічних досліджень та реальної клінічної практики свідчать, що більш прості алгоритми титрування дози забезпечують краще досягнення глікемічних цілей при меншому ризику гіпоглікемій. До того ж прості алгоритми корекції дози краще сприймаються пацієнтами і підвищують задоволеність від лікування. Провідні діабетологічні товариства ADA/EASD та AACE/ACE рекомендують до застосування саме прості варіанти титрування дози. Проведені останніми роками дослідження ефективності застосування алгоритму титрування дози інсуліну гларгін INSIGHT, який, на відміну від традиційних варіантів зміни дози 1–2 рази на тиждень, передбачає щоденну корекцію дози інсуліну гларгін на 1 ОД, довели його ефективність та безпечність. Переважна більшість пацієнтів віддають перевагу саме такому варіанту титрування дози. Цей же алгоритм титрування може бути застосований і для фіксованої комбінації гларгіну з ліксісенатидом, що також знайшло своє підтвердження у результатах клінічних досліджень. Загалом же спрощені варіанти корекції дози базального інсуліну продемонстрували свою ефективність і дозволяють збільшити відсоток пацієнтів, яким вдається досягнути глікемічної мети без збільшення ризику гіпоглікемій. За призначення базального інсуліну пацієнтові обов'язково потрібно визначати цільовий діапазон глікемії, довести до пацієнта алгоритм титрування, який є прийнятним для цього інсуліну та який він буде використовувати для досягнення глікемічної мети.

Ключові слова: огляд; цукровий діабет типу 2; інсулінотерапія; базальний інсулін; алгоритм титрування дози; НПХ-інсулін; гларгін; деглюдек; детемір

Вступ

Інсулінотерапія є одним з основних методів терапії пацієнтів з цукровим діабетом типу 2 (ЦД2). Першим її етапом зазвичай є застосування базального інсуліну. Ключовою передумовою успішності інсулінотерапії є адекватне титрування дози інсуліну з досягненням глікемічної мети [1–3]. Сучасні препарати базальних інсулінів мають добрі фармакологічні профілі, що дозволяє успішно застосовувати їх з мінімальним ризиком небажаних явищ, зокрема гіпоглікемії, та створює умови для проведення корекції дози за допомогою простих та доступних для виконання пацієнтом алгоритмів. Про-

тягом тривалого часу титрування дози інсуліну було малодоступним для самостійного проведення пацієнтом через обмежені можливості в проведенні самоконтролю глікемії, громіздкість алгоритмів титрування дози та складність їх дотримання. Як наслідок, процес підбору дози здійснювався переважно лікарем протягом терміну перебування пацієнта в стаціонарі, після чого доза інсуліну була сталою або малозмінною. Це призводило до того, що величезна кількість пацієнтів перебувала поза межами глікемічного контролю. Поява в арсеналі нових препаратів — аналогів інсуліну з поліпшеними фармакологічними характеристиками, підвищення до-

ступності засобів самоконтролю та навчання хворих дозволили більш активно залучати пацієнтів до самостійного проведення титрування дози в амбулаторних умовах. У результаті цього суттєво поліпшилися результати у досягненні та підтримці цільових показників глікемічного контролю [1, 2]. Актуальним вбачається питання, чи дійсно простіші алгоритми титрування дози інсуліну не поступаються класичним, більш складним варіантам.

Мета роботи. На підставі огляду літературних джерел надати рекомендації щодо оптимальних алгоритмів титрування дози базальних інсулінів у пацієнтів з ЦД2.

Матеріали та методи

Проведено огляд літературних джерел в базах PubMed, Web of Science, Scopus, Clinicaltrials.gov за останні 25 років (1997–2022 рр.). Пошук здійснювався за термінами: інсулінотерапія, базальний інсулін, алгоритм титрування дози, НПХ-інсулін, гларгін, деглюдек, детемір (insulin therapy, basal insulin, dose titrations algorithm, NPH-insulin, glargine, degludec, detemir).

Результати

Застосування інсулінотерапії при ЦД2 зазвичай передбачає послідовне виконання низки етапів: початкове призначення, титрування інсуліну до досягнення цільових показників глікемії, довготривала (пожиттєва) підтримуюча терапія. Сучасні алгоритми лікування як Американської діабетичної асоціації (ADA) [1], так і Американської асоціації клінічних ендокринологів/Американського коледжу ендокринології (AACE/ACE) [3] включають базальний інсулін як можливий варіант лікування протягом усього часу прогресування ЦД2. Інсулінотерапія може бути рекомендована пацієнтам із нещодавно діагнованим ЦД2 за наявності симптоматики та/або з підвищенням рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $\geq 10\%$ за ADA або $> 9\%$ за AACE/ACE.

Із призначенням інсуліну при ЦД2 не можна зволікати, оскільки за результатами досліджень та реальної клінічної практики пацієнти, які починають інсулінотерапію раніше та при нижчих рівнях HbA_{1c} , мають кращу глікемічну відповідь та ймовірність досягнення цільових показників глікемії [4].

Досягнення нижчих рівнів HbA_{1c} на початкових стадіях ЦД2 за допомогою раннього та агресивного лікування, що знижує рівень глюкози, може поліпшити довгостроковий контроль глікемії, як правило, із помірним збільшенням маси тіла та частоти гіпоглікемій [5]. Відповідно до сучасних уявлень, інсулінотерапія необхідна в той чи інший період для більшості пацієнтів із ЦД2 [6]. Тому з самого початку пацієнтам потрібно вказувати на можливість застосування інсулінотерапії як розумної та обґрунтованої терапевтичної опції, а не покарання чи ознаки невдачі [1, 7].

Підходи до призначення та титрації базального інсуліну є доволі подібними у настановах різних діабетологічних товариств [1, 3, 8]. Переважна більшість цих рекомендацій пропонує розпочинати терапію з ін'єкції базального інсуліну перед сном у дозі 10 ОД (10–20 ОД) або 0,1–0,2 ОД/кг маси тіла пацієнта. Ці підходи є до-

волі стандартними і не змінилися з часом та залежно від того, який інсулін — людський НПХ чи базальний аналог — застосовується.

Аналізуючи рекомендації провідних діабетологічних товариств, слід зазначити, що, попри подібність підходів, однотайність відсутня. Так, ADA/EASD рекомендує стартовою дозою базального інсуліну 10 ОД або 0,1–0,2 ОД/кг маси тіла [1], AACE/ACE вважає за доцільне застосування стартової дози 0,1–0,2 ОД/кг за $\text{HbA}_{1c} < 8,0\%$ та 0,2–0,3 ОД/кг за $\text{HbA}_{1c} > 8,0\%$ [3]. Міжнародна діабетична федерація (IDF) взагалі не надає рекомендацій щодо стартової дози. Спільним в усіх алгоритмах є відносно невелика стартова доза для запобігання можливим гіпоглікеміям з подальшою титрацією.

При цьому діабетологічні товариства рекомендують застосовувати для терапії пацієнтів з ЦД2 препарати інсуліну з максимальною тривалістю дії та мінімальною варіабельністю і мінімальним ризиком гіпоглікемій, віддаючи, таким чином, перевагу препаратам аналогів інсуліну другого покоління [1, 3, 8]. Зокрема, ADA допускає застосування людського НПХ-інсуліну у пацієнтів із ЦД2 виключно за умов відсутності в анамнезі гіпоглікемічних станів [1]. Додатковим критерієм застосування НПХ-інсуліну є сталий режим харчування [9]. У рекомендаціях ADA зазначається, що гларгін-100 та детемір мають менший ризик гіпоглікемій, ніж НПХ-інсулін, а при застосуванні деглюдеку або гларгіну-300 цей ризик є ще меншим [1]. Дані досліджень свідчать, що гларгін-300 та деглюдек мають найменший ризик нічної гіпоглікемії [10–12]. Пряме порівняльне дослідження гларгіну-300 та деглюдеку не виявило відмінностей у частоті гіпоглікемій [13]. У дослідженні пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком DEVOTE деглюдек викликав на 40 % менше гіпоглікемій порівняно з гларгіном-100, однак частота великих кардіоваскулярних подій (MACE) в обох групах була подібною [14].

Важливим етапом є визначення цільового діапазону глікемії, до досягнення якого проводиться титрація дози інсуліну. Класичні рекомендації і тут є подібними, але не однаковими. Найліберальніші цілі ставить ADA/EASD, визначаючи цільовий діапазон у межах 4,4–7,2 ммоль/л [1]. AACE/ACE вказують виключно верхню межу — 6,1 ммоль/л [2]. Цільові показники глікемії натще корелюють з показниками HbA_{1c} , визначеними цими товариствами. Так, ADA/EASD для більшості пацієнтів рекомендує як таргетний $\text{HbA}_{1c} < 7,0\%$, а AACE/ACE $< 6,5\%$ [1, 3].

Нижня межа в рекомендаціях AACE/ACE за замовчуванням відповідає параметрам гіпоглікемії. Слід зазначити, що більшість рекомендацій щодо нижньої межі цільового діапазону глікемії для використання в клінічній практиці визначають її на рівні 4,4 ммоль/л на відміну від великої кількості клінічних досліджень за протоколом «титрування до мети» (treat to target), у яких рівнем глікемії, за якого потрібно було зменшувати дозу інсуліну, визначається 3,9 ммоль/л або навіть 3,3 ммоль/л. Обумовлено це тим, що гіпоглікемія була і залишається основним небажаним явищем і загрозою

ливим станом при збільшенні дози інсуліну [15, 16]. Жорсткі глікемічні цілі, які є досяжними у клінічних дослідженнях, не завжди є прийнятними для реальної клінічної практики. Застосовувати нижню межу глікемії на рівні 3,9 ммоль можливо та доцільно виключно для молодих пацієнтів з довгою очікуваною тривалістю життя та без суттєвої супутньої патології, у яких титрація до рівня 4,4 ммоль/л не супроводжувалася значимими епізодами гіпоглікемії і є клінічна доцільність у подальшому зниженні глікемії.

На відміну від сталих підходів щодо стартової дози базального інсуліну рекомендації щодо титрування його дози змінюються з тенденцією до спрощення. Для цього є низка причин. Провідною з них є активне залучення пацієнта до процесу корекції дози. Раніше титрування інсуліну здійснювалося виключно лікарем під час візиту пацієнта в клініку, унаслідок чого доза інсуліну змінювалася відносно нечасто. Рекомендація щодо аналізу записів пацієнта у щоденнику самоконтролю глікемії під час кожного його візиту до клініки є актуальною, навіть якщо пацієнт самостійно активно титрує дозу інсуліну [17].

Збільшення доступності засобів самоконтролю та навчання пацієнтів дозволило перейти до здійснення титрування дози інсуліну в кооперації лікаря та пацієнта, а в подальшому й створити передумови для проведення корекції дози інсуліну хворим на діабет самостійно.

Переваги активного залучення пацієнта до титрування дози інсуліну були продемонстровані у дослідженні GOAL A1C [18]. Пацієнтам початково призначали інсулін гларгін-100 у дозі 10 ОД перед сном. Титрування дози проводили за середнім показником глікемії за останні 2–4 дні. Цільовий діапазон був 3,9–5,6 ммоль/л. При глікемії в межах 5,6–6,7 ммоль/л доза інсуліну змінювалася на $+0 \pm 2$ ОД, при глікемії 6,7–7,8 ммоль/л — на $+2$ ОД, при глікемії 7,8–8,9 ммоль/л — на $+4$ ОД, при глікемії 8,9–10,0 ммоль — на $+6$ ОД, при глікемії понад 10,0 ммоль/л — на $+8$ ОД. Пацієнти були поділені на дві групи: самостійне титрування пацієнтом щотижня та кероване лікарем в рамках стандартної допомоги при візитах до лікарні кожні 6 тижнів. За активного титрування пацієнти швидше досягали цільового діапазону глікемії, зниження HbA1c було більш вираженим (1,5 проти 1,3 %, $p < 0,0001$) але супроводжувалося деяким збільшенням частоти гіпоглікемії (6,0 проти 3,7 епізодів/пацієнт/рік, $p = 0,001$) [18].

Подібними були і результати дослідження AT.LANTUS [19]. У цьому дослідженні пацієнти або самостійно змінювали дозу кожні три дні, або робили це під контролем лікаря щотижня, використовуючи той же алгоритм, що й у дослідженні GOAL A1C [18]. Самостійна корекція дози супроводжувалася кращим зниженням HbA1c ($-1,22$ vs. $-1,08$ %, $p < 0,001$) при зростанні частоти гіпоглікемії (33,3 vs. 29,8 %, $p < 0,01$). Аналогічні результати для гларгіну в азійських пацієнтів у дослідженні ATLAS [20].

Такі ж результати були отримані для ще одного базального аналога інсуліну детеміру. У дослідженні PREDICTIVE 303 самостійна титрація інсуліну детемір

на ± 3 ОД пацієнтом кожні три дні на підставі середнього показника глікемії мала дещо кращий результат у зниженні HbA1c ($-0,6$ vs. $-0,5$ %, $p = 0,0106$) зі зростанням частоти випадків гіпоглікемії та подібним впливом на збільшення маси тіла [21].

Алгоритми титрування дози інсуліну, які були широко рекомендованими 15–20 років тому і застосовувалися, зокрема, для зміни доз НПХ-інсулінів, передбачали доволі значний діапазон збільшення дози інсуліну при проведенні корекції. Динаміка дози залежала від величини глікемії, яка перевищувала цільовий рівень, і у максимальному своєму вимірі могла сягати 8–10 ОД. Ці ж алгоритми початково були перенесені на процес корекції дози базальних аналогів, як-от детемір і гларгін-100 та гларгін 300 і деглюдек [21]. Застосування вказаних алгоритмів має цілу низку недоліків. Передусім виділяється 4–5 діапазонів глікемії, для кожного з яких передбачена своя доза корекції [21]. Запам'ятати усі ці показники є складним завданням навіть для лікаря, який регулярно проводить корекцію дози своїм пацієнтам, не говорячи уже за хворого, який прагне проводити корекцію дози самостійно. Тому для проведення титрування дози за цими алгоритмами пацієнт повинен мати при собі таблицю з відповідною шкалою. За її відсутності титрація або не проводиться, або є ризик некоректного її проведення. Другим важливим недоліком є те, що ці алгоритми передбачали єдину шкалу титрації з окресленим єдиним для усіх пацієнтів цільовим діапазоном глікемії без індивідуалізації показників залежно від чинників, рекомендованих до врахування діабетологічними товариствами, як-от ризик гіпоглікемії, коморбідність та інші [1, 3, 18]. І нарешті, однократне збільшення дози інсуліну на 6–10 ОД доволі часто супроводжувалося появою гіпоглікемії. Виникнення гіпоглікемії та страх перед ними були і залишаються основною причиною, чому пацієнти не дотримуються титрації глікемії та не досягають цільових показників контролю глікемії [15–17].

Широке залучення пацієнтів до процесу титрування дози з досягненням мети обумовило потребу у спрощенні алгоритмів зміни дози. Як наслідок, більшість сучасних рекомендацій щодо корекції дози базального інсуліну, яку пропонують діабетологічні товариства, передбачають одноступеневі (± 2 чи ± 3 ОД) або, як максимум, двоступеневі (± 2 та ± 4 ОД) алгоритми [1, 3]. AACE/ACE та IDF у настановах щодо збільшення дози будь-якого базального інсуліну рекомендують проводити її на 2 ОД кожні 3 дні [2]. ADA/EASD рекомендує, за потреби, підвищувати дозу базального інсуліну на 1–4 ОД або 5–15 % один-два рази на тиждень [1]. Загалом же діабетологічні товариства схвалюють усі алгоритми титрування інсуліну, які були апробовані у клінічних дослідженнях.

Складні алгоритми титрування, як-от у дослідженнях GOAL A1C [18] та AT.LANTUS [19] для інсуліну гларгін та у дослідженні BEGIN [22] для інсуліну деглюдек, на сьогодні можуть застосовуватися лікарем для стаціонарних пацієнтів або пацієнтів під ретельним контролем, які здатні здійснювати візити в лікарню 1–2 рази на тиждень. Для самостійного застосування

пацієнтом такі алгоритми не є доцільними. Алгоритм титрування BEGIN [22] може розглядатися як найбільш агресивний. Цільовим діапазоном визначалася глікемія натще в межах 3,9–5,0 ммоль/л. При глікемії в діапазоні 5,1–7,0 ммоль/л доза інсуліну збільшується на 2 ОД, 7,1–8,0 ммоль/л — на 4 ОД, 8,1–9,0 ммоль/л — на 6 ОД та > 9 ммоль/л — на 8 ОД.

Для широкого застосування для інсулінів гларгін-100, гларгін-300 та деглюдек рекомендовані більш прості алгоритми титрації. Для інсулінів гларгін може застосовуватися алгоритм дослідження ATLAS: збільшення дози на 2 ОД при глікемії 6,1–8,9 ммоль/л та на 4 ОД при глікемії понад 9,0 ммоль/л [20]. Кращою альтернативою йому є корекція дози на ± 2 ОД кожні три дні при показниках глікемії, які виходять за індивідуальний цільовий діапазон. Такий підхід рекомендує, зокрема, ADA [1]. Щотижневий алгоритм титрації інсуліну деглюдек обумовлений тривалістю його дії до 40 годин та ефектом накопичення дози. Прискорення титрації дози може обумовити посилення кумулятивного ефекту з ризиком розвитку гіпоглікемій. До переваг деглюдеку слід віднести те, що цей препарат можна застосовувати з великою варіабельністю часу виконання ін'єкцій від 8 до 40 годин без втрати ефективності та зростання ризику небажаних ефектів [23]. Для інсуліну деглюдек також було продемонстровано можливість титрування дози не за середнім показником з трьох вимірювань, а за результатами однократного вимірювання або за найнижчим з трьох показників [23]. Для інсуліну гларгін-300 допустимою є варіабельність часу ін'єкції ± 3 години.

Найпростішим варіантом титрування базального інсуліну є так званий канадський алгоритм, він же алгоритм INSIGHT (за назвою клінічного дослідження, у якому він вперше був використаний) [24]. Цей варіант передбачає щоденну корекцію дози інсуліну на 1 ОД, незалежно від того, на скільки поточна глікемія виходить за межі цільового діапазону. За результатами дослідження пацієнти, які отримували гларгін, частіше досягали двох послідовних рівнів $\text{HbA}_{1c} < 6,5\%$ ($p = 0,049$); мали кращі результати у зниженні HbA_{1c} на 1,55 проти 1,25 % ($p = 0,005$), глюкози плазми натщесерце ($p = 0,0001$), рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності ($p = 0,02$) і тригліцеридів ($p = 0,02$).

Алгоритм титрування ± 1 ОД довів свою ефективність не лише у дослідженні INSIGHT, але й у подібних дослідженнях порівняно з іншими алгоритмами титрації. Зокрема, у дослідженні TITRATION [25] при порівнянні щоденного алгоритму зміни дози з титруванням на +3 або +6 ОД щонайменше щотижня, але не частіше ніж 1 раз на три дні, було продемонстровано подібні результати в поліпшенні глікемічного контролю (HbA_{1c} — 0,8 %), частоті гіпоглікемій, зниженні маси тіла та задоволеності лікуванням.

Ще більш переконливі і цікаві результати були отримані в The Korean TITRATION Study [26], у якому також порівнювали алгоритми титрування INSIGHT (± 1 ОД/добу) та EDITION (± 3 ОД/тиждень) для досягнення рівня глюкози крові при самоконтролі натще в діапазоні від 4,4 до 5,6 ммоль/л. Порівняно з групою

EDITION група INSIGHT мала більше зниження рівня глікемії, зниження рівня глюкози плазми натще та HbA_{1c} . Приріст загальної добової дози інсуліну був вищим у групі INSIGHT, ніж у групі EDITION (різниця між групами: $5,8 \pm 2,7$ ОД/добу, $p = 0,033$). Однак маса тіла значно збільшилася виключно в групі EDITION ($0,6 \pm 2,4$ кг, $p = 0,038$). Задоволеність пацієнтів терапією значно зросла в групі INSIGHT ($p = 0,014$) [26].

Можливість застосування простого та доступного алгоритму самостійної титрації інсуліну є актуальною ще й тому, що, як показують результати аналізу застосування традиційних алгоритмів корекції дози інсуліну, помилки та неточності у його введенні є доволі поширеним явищем [27]. Загалом для проведення успішної інсулінотерапії ЦД2 потрібне належне ознайомлення із сучасними препаратами інсуліну та алгоритмами титрування дози як медичного персоналу, який надає допомогу пацієнтам з ЦД2, так і безпосередньо пацієнтів [28].

Важливим аспектом є і питання завершення титрування дози базального інсуліну. Базальний інсулін використовується для поліпшення глікемічного контролю з переважним контролем рівня глюкози в крові протягом ночі та натще. Основний параметр якості глікемічного контролю — рівень HbA_{1c} є результатом поєднання глікемії натще та постпрандіальної [29]. Іншим предиктором потреби в інтенсифікації терапії є досягнення пацієнтом дози базального інсуліну понад 0,5 ОД/кг/добу [30, 31].

Сучасні рекомендації з оптимізації антигіперглікемічної терапії змінюють парадигму з додавання до базального інсуліну ін'єкцій прандіального або переходу на премікси шляхом додавання до базального інсуліну агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) або інгібіторів натрійзалежного котранспортеру нирок (якщо це не було зроблено раніше) [1, 3, 32]. Як ADA, так і AACE/ACE за недостатньої ефективності базального інсуліну надають пріоритет застосуванню фіксованих комбінацій базального інсуліну з арГПП-1. Вища ефективність застосування фіксованої комбінації інсуліну з арГПП-1 доведена багатьма дослідженнями [33, 34]. Доступними на сьогодні є поєднання гларгіну-100 з ліксисенатидом та деглюдеку з ліраглутидом. Алгоритми титрування доз фіксованих комбінацій загалом відповідають рекомендаціям щодо зміни доз базальних інсулінів, які входять до їх складу. Таким чином, алгоритм INSIGHT ± 1 ОД/добу може застосовуватися для комбінації гларгіну-100 з ліксисенатидом. За даними порівняльного дослідження, алгоритм щоденної титрації фіксованої комбінації гларгіну-100 та ліксисенатиду не поступається щотижневому варіанту та навіть перевершує його [35, 36]. Для фіксованої комбінації деглюдеку з ліраглутидом рекомендованим є алгоритм зміни дози на 2 ОД двічі на тиждень [37, 38].

Висновки

Розпочинаючи роботу над статтею, ми задавалися питанням, чи справді спрощені алгоритми титрування інсуліну є кращим варіантом порівняно з традиційними. Чи, можливо, це є відображенням загальної тенденції до

спрощення у сучасній медицині — одноразовий прийом, одна доза, комбіновані препарати? Однак у процесі роботи над статтею ми дійшли висновку, що прості алгоритми титрування дози базального інсуліну не лише не поступаються, але й переважають більш складні варіанти. Отже, фраза «чим простіше, тим краще» має, ймовірно, стверджувальний, а не запитальний характер. Безумовно, переваги спрощених алгоритмів корекції дози ще мають бути підтверджені дослідженнями у великих когортах пацієнтів та впровадженням у реальну клінічну практику. Саме тому ми поки що залишаємо знак запитання у дужках.

Поточні ж висновки з проведеного нами огляду виглядають таким чином.

Базальний інсулін є першим та основним компонентом інсулінотерапії у пацієнтів з ЦД2. Успішність його застосування безпосередньо залежить від коректного титрування дози з досягненням глікемічної мети. Після впровадження в клінічну практику тривало діючих аналогів базальних інсулінів виникла можливість спрощення алгоритмів титрування дози, що, у свою чергу, підвищило схильність пацієнтів до проведення самостійної корекції та поліпшило якість глікемічного контролю. Прості алгоритми титрування дози довели свою ефективність у клінічних дослідженнях та схвалені і рекомендовані провідними діабетологічними товариствами. Ці алгоритми рекомендовані для доступних тривало діючих аналогів інсуліну, як-от гларгін, деглудек та дегліметір, а також для фіксованих комбінацій базального інсуліну з арГПП-1: гларгіну з ліксисенатидом та деглудеку з ліраглутидом. Найпростіший варіант титрування за алгоритмом INSIGHT з щоденною корекцією дози на 1 ОД найкраще сприймається пацієнтом та продемонстрував, що не поступається за ефективністю, а інколи й переважає традиційні алгоритми титрування. Можливість застосування максимально простого алгоритму титрування може розглядатися як додатковий фактор при виборі базального інсуліну для пацієнта з ЦД2.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті. Автор отримував фінансову винагороду за надання консультативних послуг та читання лекцій для компаній «Ново Нордіск» та «Санофі».

Інформація про фінансування. Автор заявляє про відсутність фінансової чи іншої підтримки при роботі над даною статтею.

Список літератури

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2022;40(1):10-38. doi: 10.2337/cd22-as01. PMID: 35221470; PMCID: PMC8865785.
2. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., Peters A.L., et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015. 38(1). 140-9. doi: 10.2337/dc14-2441.

3. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I., Blonde L., Bloomgarden Z.T., Bush M.A., Dagogo-Jack S., et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm — 2018 executive summary. *Endocr. Pract.* 2018. 24(1). 91-120. Doi: 10.4158/cs-2017-0153.
4. Nichols G.A., Kimes T.M., Harp J.B., Kou T.D., Brodovitz K.G. Glycemic response and attainment of A1C goals following newly initiated insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Mar. 35(3). 495-7. doi: 10.2337/dc11-1171.
5. Meneghini L.F. Early insulin treatment in type 2 diabetes: what are the pros? *Diabetes Care*. 2009 Nov. 32 Suppl 2(Suppl 2). S266-9. doi: 10.2337/dc09-S320.
6. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999 Jun 2. 281(21). 2005-12. doi: 10.1001/jama.281.21.2005.
7. Frid A., Hirsch L., Gaspar R., Hicks D., Kreugel G., Liersch J., Letondeur C., Sauvanet J.P., Tubiana-Rufi N., Strauss K.; Scientific Advisory Board for the Third Injection Technique Workshop. New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes Metab*. 2010. 36 Suppl 2. S3-18. doi: 10.1016/S1262-3636(10)70002-1.
8. Silver B., Ramaiya K., Andrew S.B., Fredrick O., Bajaj S., Kalra S., Charlotte B.M., et al. EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes. *Diabetes Ther*. 2018 Apr. 9(2). 449-492. doi: 10.1007/s13300-018-0384-6. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29508275; PMCID: PMC6104264.
9. Motilal S. Physician related barriers towards insulin therapy at primary care centres in Trinidad: a cross-sectional study. *BMC Fam. Pract.* 2020. 21. 197. https://doi.org/10.1186/s12875-020-01271-1.
10. Madenidou A.V., Paschos P., Karagiannis T., Katsoula A., Athanasiadou E., Kitsios K., Bekiari E., et al. Comparative Benefits and Harms of Basal Insulin Analogues for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2018 Aug 7. 169(3). 165-174. doi: 10.7326/M18-0443.
11. Ritzel R., Roussel R., Bolli G.B., Vinet L., Brulle-Wohlhuetter C., Glezer S., Yki-Järvinen H. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Sep. 17(9). 859-67. doi: 10.1111/dom.12485.
12. Heller S., Mathieu C., Kapur R., Wolden M.L., Zinman B. A meta-analysis of rate ratios for nocturnal confirmed hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine using different definitions for hypoglycaemia. *Diabet. Med.* 2016 Apr. 33(4). 478-87. doi: 10.1111/dme.13002.
13. Rosenstock J., Cheng A., Ritzel R., Bosnyak Z., Devisme C., Cali A.M.G., et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naïve Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care*. 2018 Oct. 41(10). 2147-2154. doi: 10.2337/dc18-0559.
14. Marso S.P., McGuire D.K., Zinman B., Poulter N.R., Emerson S.S., Pieber T.R., et al.; DEVOTE Study Group. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017 Aug 24. 377(8). 723-732. doi: 10.1056/NEJMoa1615692.
15. Simon A.C., Gude W.T., Holleman F., Hoekstra J.B., Peek N. Diabetes patients' experiences with the implementation of insulin therapy and their perceptions of computer-assisted self-management systems

for insulin therapy. *J. Med. Internet Res.* 2014 Oct 23. 16(10). e235. doi: 10.2196/jmir.3198.

16. Leung E., Wongrakpanich S., Munshi M.N. Diabetes Management in the Elderly. *Diabetes Spectr.* 2018 Aug. 31(3). 245-253. doi: 10.2337/ds18-0033.

17. Seaquist E.R., Anderson J., Childs B., Cryer P., Dagogo-Jack S., Fish L., et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a work-group of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2013 May. 36(5). 1384-95. doi: 10.2337/dc12-2480.

18. Kennedy L., Herman W.H., Strange P., Harris A.; GOAL A1C Team. Impact of active versus usual algorithmic titration of basal insulin and point-of-care versus laboratory measurement of HbA1c on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the Glycemic Optimization with Algorithms and Labs at Point of Care (GOAL A1C) trial. *Diabetes Care.* 2006 Jan. 29(1). 1-8. doi: 10.2337/diacare.29.01.06.dc05-1058.

19. Davies M., Storms F., Shutler S., Bianchi-Biscay M., Gomis R.; ATLANTUS Study Group. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care.* 2005 Jun. 28(6). 1282-8. doi: 10.2337/diacare.28.6.1282.

20. Garg S.K., Admane K., Freemantle N., Odawara M., Pan C.Y., Misra A., et al. Patient-led versus physician-led titration of insulin glargine in patients with uncontrolled type 2 diabetes: a randomized multinational ATLAS study. *Endocr. Pract.* 2015 Feb. 21(2). 143-57. doi: 10.4158/EP14079.OR.

21. Meneghini L., Koenen C., Weng W., Selam J.L. The usage of a simplified self-titration dosing guideline (303 Algorithm) for insulin detemir in patients with type 2 diabetes — results of the randomized, controlled PREDICTIVE 303 study. *Diabetes Obes. Metab.* 2007 Nov. 9(6). 902-13. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00804.x.

22. Philis-Tsimikas A., Brod M., Niemeyer M., Ocampo Francisco A.M., Rothman J. Insulin degludec once-daily in type 2 diabetes: simple or step-wise titration (BEGIN: once simple use). *Adv. Ther.* 2013 Jun. 30(6). 607-22. doi: 10.1007/s12325-013-0036-1.

23. Riddle M.C., Bolli G.B., Home P.D., Bergenstal R.M., Ziemien M., Muehlen-Bartmer I., Wardecki M. et al. Efficacy and Safety of Flexible Versus Fixed Dosing Intervals of Insulin Glargine 300 U/mL in People with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2016 Apr. 18(4). 252-7. doi: 10.1089/dia.2015.0290.

24. Gerstein H.C., Yale J.F., Harris S.B., Issa M., Stewart J.A., Dempsey E. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with Type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabet Med.* 2006 Jul. 23(7). 736-42. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01881.x.

25. Yale J.F., Berard L., Groleau M., Javadi P., Stewart J., Harris S.B. TITRATION: A Randomized Study to Assess 2 Treatment Algorithms with New Insulin Glargine 300 units/mL. *Can. J. Diabetes.* 2017 Oct. 41(5). 478-484. doi: 10.1016/j.cjcd.2017.06.007.

26. Bae J.H., Ahn C.H., Yang Y.S., Moon S.J., Kwak S.H., Jung H.S., Park K.S., Cho Y.M. Efficacy and Safety of Self-Titration Algorithms of Insulin Glargine 300 units/mL in Individuals with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus (The Korean TITRATION Study): A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Metab. J.* 2022 Jan. 46(1). 71-80. doi: 10.4093/dmj.2020.0274.

27. Trief P.M., Cibula D., Rodriguez E., Akel B., Weinstock R.S. Incorrect Insulin Administration: A Problem That Warrants Attention. *Clin Diabetes.* 2016 Jan. 34(1). 25-33. doi: 10.2337/diaclin.34.1.25.

28. Kuritzky L., Reid T.S., Wysham C.H. Practical Guidance on Effective Basal Insulin Titration for Primary Care Providers. *Clin. Diabetes.* 2019 Oct. 37(4). 368-376. doi: 10.2337/cd18-0091.

29. Shaefer C., Reid T., Vlajnic A., Zhou R., DiGenio A. Fasting versus postprandial hyperglycemia as a treatment target to lower elevated hemoglobin A1C. *Endocr. Pract.* 2015 Dec. 21(12). 1323-32. doi: 10.4158/EP14498.OR.

30. Reid T., Gao L., Gill J., Stuhr A., Traylor L., Vlajnic A., Rhinehart A. How much is too much? Outcomes in patients using high-dose insulin glargine. *Int. J. Clin. Pract.* 2016 Jan. 70(1). 56-65. doi: 10.1111/ijcp.12747.

31. Umpierrez G.E., Skolnik N., Dex T., Traylor L., Chao J., Shaefer C. When basal insulin is not enough: A dose-response relationship between insulin glargine 100 units/mL and glycaemic control. *Diabetes Obes. Metab.* 2019 Jun. 21(6). 1305-1310. doi: 10.1111/dom.13653.

32. Yang W., Dong X., Li Q., Cheng Z., Yuan G., Liu M., et al.; LixiLan-O-AP trial investigators. Efficacy and safety benefits of iGlar-Lixi versus insulin glargine 100 U/mL or lixisenatide in Asian Pacific people with suboptimally controlled type 2 diabetes on oral agents: The LixiLan-O-AP randomized controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2022 Aug. 24(8). 1522-1533. doi: 10.1111/dom.14722.

33. Yuan X., Guo X., Zhang J., Dong X., Lu Y., Pang W., et al.; LixiLan-L-CN investigators. Improved glycaemic control and weight benefit with iGlarLixi versus insulin glargine 100 U/mL in Chinese people with type 2 diabetes advancing their therapy from basal insulin plus oral antihyperglycaemic drugs: Results from the LixiLan-L-CN randomized controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2022 Nov. 24(11). 2182-2191. doi: 10.1111/dom.14803.

34. Pankiv V. Efficacy of Liraglutide Application in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 and Obesity in Real Clinical Practice. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2014. 62. 91-101. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.22141/2224-0721.6.62.2014.76942>.

35. Rosenstock J., Blonde L., Aroda V.R., Frias J., Souhami E., Ji C., Niemoeller E., Del Prato S. Switching to iGlarLixi versus continuation of a daily or weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) in insufficiently controlled type 2 diabetes: A LixiLan-G trial subgroup analysis by HbA1c and GLP-1 RA use at screening. *Diabetes Obes. Metab.* 2021 Jun. 23(6). 1331-1341. doi: 10.1111/dom.14345.

36. Hramiak I., Gerstein H.C., Leiter L.A., Yale J.F., Bajaj H.S., Stewart J., et al. Comparing a daily versus weekly titration algorithm in people with type 2 diabetes switching from basal insulin to iGlarLixi in the LixiLan ONE CAN randomized trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2022 Oct. 24(10). 1998-2007. doi: 10.1111/dom.14787.

37. Kushnarova N., Zynych O., Korpachev V., Kovalchuk A., Prybyla O., Shyshkan-Shishova K. Decrease in the efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: what is the reason? *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2021. 17(8). 637-645. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.8.2021.246799>.

38. Lingvay I., Pérez Manghi F., García-Hernández P., et al; DUAL V Investigators. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial. *JAMA.* 2016. 315(suppl 1). 898-907. doi: 10.1001/jama.2016.1252.

Отримано/Received 06.12.2022

Рецензовано/Revised 23.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 01.02.2023 ■

Information about author

Vitaliy Katerenchuk, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology with Pediatric Infectious Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: vik_ce@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-5039-1770>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript. The author received financial compensation for providing consulting services and giving lectures for Novo Nordisk and Sanofi companies.

Information about funding. The author declares that there is no financial or other support while working on this article.

V.I. Katerenchuk

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Basal insulin titration algorithms in patients with type 2 diabetes: the simplest is the best (?)

Abstract. Basal insulin is the first and main component of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Based on the shortcomings of human NPH insulin and the advantages provided by long-acting basal insulin analogues, they are recommended for priority use in patients with T2DM. The leading factor in the success of insulin therapy is titration of its dose with the achievement of the target range of glycemia. Data from clinical trials and real clinical practice indicate that simpler dose titration algorithms ensure better achievement of glycemic goals with a lower risk of hypoglycemia. In addition, simple dose titration algorithms are better accepted by patients and increase satisfaction with treatment. The leading societies of diabetologists ADA/EASD and AACE/ACE recommend the use of simple dose titration algorithms. Recent clinical trials on the effectiveness of the insulin glargine dose titration based on the INSIGHT algorithm, which, unlike the traditional options

for changing the dose 1–2 times a week, involves a daily correction of the insulin glargine dose by 1 Unit, have proven its effectiveness and safety. Most patients prefer this type of insulin dose titration. The same titration algorithm can be used for a fixed combination of glargine with lixisenatide, which was also confirmed by the results of clinical trials. In general, simplified options for correcting the basal insulin dose have demonstrated their effectiveness and allow increasing the percentage of patients who manage to achieve the glycemic goal without increasing the risk of hypoglycemia. When prescribing basal insulin, physician must determine the target range of glycemia, demonstrate the titration algorithm that is acceptable for each insulin and which a patient will use to achieve the glycemic goal.

Keywords: review; type 2 diabetes mellitus; insulin therapy; basal insulin; dose titrations algorithm; NPH insulin; glargine; degludec; detemir

UDC 616.45-007.61-036.1-07-08-055.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.1.2023.1245>

P.M. Liashuk¹, R.P. Liashuk¹, Yu.F. Marchuk¹, N.I. Stankova²
¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² Chernivtsi Regional Endocrinological Center, Chernivtsi, Ukraine

Non-classical congenital adrenal hyperplasia. Clinical case

Abstract. Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive disease emerging from mutations of genes for enzymes that lead to the biochemical shifts in the production of glucocorticoids, mineralocorticoids, or sex steroids from cholesterol by the adrenal glands. Universal newborn screening for CAH is recommended for early diagnosis and initiation of therapy. The development of CAH is due to a defect in the CYP21 gene, which encodes 21-hydroxylase enzyme involved in the synthesis of cortisol. This leads to an increase in the secretion of adrenocorticotrophic hormone and the accumulation of cortisol precursors, which are converted into adrenal androgens — the classical form of the disease develops. With a point mutation of the CYP21 gene, an incomplete defect occurs in 21-hydroxylase, which leads to an unpronounced disorder of adrenal steroidogenesis — a non-classical form of congenital adrenal hyperplasia, which happens more often. In this form, the clinical symptoms are erased with moderate hirsutism, acne vulgaris, infertility. In comparison to the classical form of the disease, which is diagnosed at birth or during the neonatal period because of ambiguous genitalia and/or salt-wasting symptoms or through screening programs used in some countries, most cases of non-classical CAH are not easy to detect. Additionally, many individuals remain asymptomatic during childhood and adolescence, have normal reproductive function, and only become aware of non-classical CAH due to the diagnosis of another family member and consequent testing. However, most women with non-classical CAH seek medical assistance when they experience symptoms of androgen excess and, when clinical suspicion prompts testing, elevated basal 17-OH progesterone levels may primarily point to the diagnosis of non-classical CAH. A case of a non-classical form of the disease which manifested itself in infertility is given. Pregnancy occurred after 4 months treatment with prednisolone (5 mg/day).

Keywords: non-classical congenital adrenal hyperplasia; diagnosis; pregnancy; treatment; clinical case

Introduction

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of autosomal recessive disorders affecting cortisol biosynthesis that lead to the biochemical steps of production of glucocorticoids, mineralocorticoids, or sex steroids from cholesterol by the adrenal glands [1]. Most of these diseases involve the excessive or deficient production of sex steroids that can alter the development of primary or secondary sex characteristics in some affected infants, children, or adults [2]. Sometimes, deficient production of mineralocorticoids can lead to severe salt-wasting, increasing neonatal morbidity, and mortality. Universal newborn screening for CAH is recommended for early diagnosis and institution of therapy [3].

Reduced activity of an enzyme required for cortisol production leads to chronic overstimulation of the adrenal cortex and accumulation of precursors proximal to the blocked enzymatic step. The most common form of CAH is caused by steroid 21-hydroxylase deficiency due to mutations in CYP21A2. Numerous new developments include more detailed understanding of steroidogenic pathways, refinements in neonatal screening, improved diagnostic measurements utilizing chromatography and mass spectrometry coupled with steroid profiling, and improved genotyping methods. Clinical trials of alternative medications and modes of delivery have been recently completed or are under way. Genetic and cell-based treatments are being explored. A large body of

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Ляшук Руслана Петрівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: liashuk.ruslana@bsmu.edu.ua

For correspondence: Liashuk Ruslana, PhD, Associate Professor at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: liashuk.ruslana@bsmu.edu.ua

Full list of authors information is available at the end of the article.

data concerning long-term outcomes in patients affected by CAH, including psychosexual well-being, has been enhanced by the establishment of disease registries [2].

The clinical features associated with each disorder of adrenal steroidogenesis represent a clinical spectrum that reflect the consequences of the specific mutations. Treatment goals include normal linear growth velocity and “on-time” puberty in affected children. For adolescent and adult women, treatment goals include regularization of menses, prevention of progression of hirsutism, and preservation of fertility. For adolescent and adult men, prevention and early treatment of testicular adrenal rest tumors is beneficial [4, 5].

Clinical case

We report the case of a 25-year-old woman height 170 cm, BMI — 24 kg/m². Sent by a gynecologist about infertility, married for two years. Menstruation since 14 years of age according to the type of 24/7 days. Physical development corresponds to age, successfully completed 11 classes. Objective status is without abnormalities. The thyroid gland is not palpated. Blood pressure — 110/65 mm Hg. The skin and visible mucous membranes are pale pink. On the upper lip there is blonde fuzzy hair, individual hairs on the chin and sparse hair on the shoulders and along the midline of the abdomen, thighs. The mother of the patient has moderate hirsutism, there was miscarriage during the first pregnancy.

Gynecological consultation: primary infertility. Sexual hair growth occupies the entire suprapubic area. The clitoris is somewhat enlarged, the labia minora are underdeveloped. Internal genital organs are developed normally. The nipples of the mammary glands with a diameter of 1.5 cm are pigmented, slightly pigmented areolas and micromastia stand out around them.

Thyroid function analysis presented that the thyroid-stimulating hormone (TSH) level was 4.5 μ IU/ml (normal range 0.5–4.5 μ IU/ml). Other hormonal tests demonstrated that the adrenocorticotrophic hormone (ACTH) level was 69.8 pg/ml (normal range 8.3–57.8 pg/ml), free testosterone level was 2.5 ng/dl (normal range 0.70–1.48 ng/ml), the prolactin level was 15.1 ng/ml (normal range 2.58–18.2 ng/ml). The patient's cortisol level was 4.7 μ g/dl (normal range 6.7–22.6 μ g/ml), the androstenedione level was 4.6 ng/ml (normal range 0.3–3.3 ng/ml), the dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) level was 720.3 μ g/dl (normal range 95.8–511.7 μ g/dl), the 17-OH progesterone level was 22.4 ng/ml (normal range $\leq$ 2.0 ng/ml).

Consequently, a decrease in blood cortisol level, an increase in ACTH, free testosterone, androstenedione, DHEAS and 17-OH progesterone levels are characteristic of adrenal hyperandrogenism. Laboratory indicators of 21-hydroxylase deficiency may not go beyond the reference values, with the exception of 17-OH progesterone, which is considered a marker of deficiency of this enzyme: its blood content of > 100 ng/ml indicates the classic version of CAH (normally < 2.0 ng/ml), and a level of 10–100 ng/ml confirms the diagnosis of CAH [6, 7].

The ultrasound examination of the internal organs of the female genitourinary system visualizes such conditions: ovaries up to 6 cm³, oval shape, protein lining is not thickened, the echogenicity of the stroma is normal, the follicles are

placed randomly, up to 5 mm in diameter, varying degrees of maturity. The uterus is underdeveloped. CT demonstrated moderate bilateral hyperplasia.

Clinical diagnosis: non-classical congenital adrenal hyperplasia, primary infertility.

Ultrasound of the internal genital organs and CT of the adrenal glands confirm the diagnosis.

Treatment of the classic forms of congenital adrenal hyperplasia due to 21-OH deficiency is based on two pillars: the first is glucocorticoid and mineralocorticoid replacement and the second is androgen control [5, 6].

The requirements and effects of glucocorticoid replacement therapy and androgen concentrations vary depending on patients' age. The recommended glucocorticoid in infants, children, and adolescents (until final height has been reached) is hydrocortisone, which minimizes the negative effects of treatment on growth. Hydrocortisone preparations used for children are tablets or extemporaneous capsules prepared to provide low doses [7, 8]. New therapies for congenital adrenal hyperplasia seek to diminish the daily requirement of glucocorticoids by optimizing the pharmacokinetics of glucocorticoid replacement or reducing hyperandrogenism, independent of the suppressive effect of glucocorticoids on adrenocorticotrophic hormone [5].

Reduced fertility and adverse pregnancy outcomes have been reported [9, 10], such as an increase in the number of children being small for gestational age or with congenital anomalies born to mothers with classic congenital adrenal hyperplasia. Primary caesarean deliveries are common among women with congenital adrenal hyperplasia, because genital virilization or previous genital surgery might complicate vaginal delivery. Genital surgery and the associated psychological burden might negatively affect sexual life, body image, and self-confidence. The imbalance of steroid hormones due to congenital adrenal hyperplasia causes menstrual disturbances in up to 30–60 % of female patients not on contraceptives.

In case the woman is not interested in pregnancy, and the main complaints are hirsutism, pustular skin rash or irregular periods, oral contraceptives are recommended. In asymptomatic nonpregnant individuals with non-classical congenital adrenal hyperplasia we recommend against glucocorticoid treatment [1].

Our patient received glucocorticoid replacement therapy (prednisolone 5 mg) in the morning. In women with non-classical congenital adrenal hyperplasia who are infertile or have a history of prior miscarriage, we recommend treatment with glucocorticoid that does not traverse the placenta [6].

With the onset of pregnancy, the dosage of prednisolone is the same (5 mg/day). Blood level control of 17-OH progesterone was carried out every month.

Clinicians should evaluate the need for an increase in glucocorticoid during the second or third trimester and administer stress doses of glucocorticoids during labor and delivery [8, 10]. It should be borne in mind that in such cases, with the onset of labor, it is recommended to prescribe hydrocortisone. After childbirth, the question of further treatment tactics will be resolved. In patients with non-classical congenital adrenal hyperplasia, we suggest hydrocortisone stress dosing for major surgery, trauma, or childbirth only if

a patient has a suboptimal cortisol response to cosyntropin or iatrogenic adrenal suppression [1].

Non-classical congenital adrenal hyperplasia is considered to be a common monogenic inherited disease, with an incidence range from 1 : 500 to 1 : 100 births worldwide. However, despite the high incidence, there is a low genotype-phenotype correlation, which explains why non-classical congenital adrenal hyperplasia diagnosis is usually delayed or even never carried out, since many patients remain asymptomatic or are misdiagnosed as suffering from other hyperandrogenic disorders. For affected adolescent and adult women, it is crucial to investigate any suspicion of non-classical congenital adrenal hyperplasia and determine a firm and accurate diagnosis [11].

Conclusions

A case of a non-classical congenital adrenal hyperplasia, which manifested as infertility, is given. Pregnancy occurred as a result of prednisolone treatment. In the future, it is important genetically consultation future parents with clinical manifestations of hyperandrogenism to assess the possible development of a similar pathology in their offspring. We recommend that screening laboratories employ a second-tier screen by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in preference to all other (e.g., genotyping) to improve the positive predictive value of congenital adrenal hyperplasia screening. We advise that research protocols for prenatal therapy include genetic screening for Y-chromosomal DNA in maternal blood to exclude male fetuses from potential treatment groups.

References

1. Speiser P.W., Arlt W., Auchus R.J., Baskin L.S., Conway G.S., Merke D.P., Meyer-Bahlburg H.F.L. et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018 Nov 1. 103(11). 4043-4088. doi: 10.1210/jc.2018-01865.
2. Claahsen-van der Grinten H.L., Speiser P.W., Ahmed S.F., Arlt W., Auchus R.J., Falhammar H., Flück C.E. et al. Congenital Adrenal Hyperplasia — Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocr. Rev.* 2022 Jan 12. 43(1). 91-159. doi: 10.1210/endrev/bnab016.
3. Concolino P., Costella A. Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) due to 21-Hydroxylase Deficiency: A Comprehensive Focus on 233 Pathogenic Variants of CYP21A2 Gene. *Mol. Diagn. Ther.* 2018 Jun. 22(3). 261-280. doi: 10.1007/s40291-018-0319-y.
4. Witchel S.F. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2017 Oct. 30(5). 520-534. doi: 10.1016/j.jpags.2017.04.001.
5. Auer M.K., Nordenström A., Lajic S., Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2023. 401(10372). 227-244. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01330-7.
6. Pishak V., Ryznychuk M. Adrenogenital syndrome: molecular mechanisms of development. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2017. 13(2). 195-202. doi: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100612.
7. Lutsenko L. Adrenal hyperandrogenism: multidisciplinary approach to solving problems. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2016. 80. 29-34. doi: 10.22141/2224-0721.8.80.2016.89535.
8. Reisch N. Pregnancy in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2019 Sep. 48(3). 619-641. doi: 10.1016/j.ecl.2019.05.011.
9. Chatziaggelou A., Sakkas E.G., Votino R., Papagianni M., Mastorakos G. Assisted Reproduction in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019 Oct 23. 10. 723. doi: 10.3389/fendo.2019.00723.
10. King T.F., Lee M.C., Williamson E.E., Conway G.S. Experience in optimizing fertility outcomes in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2016 Jun. 84(6). 830-6. doi: 10.1111/cen.13001.
11. Livadas S., Bothou Ch. Management of the Female With Non-classical Congenital Adrenal Hyperplasia (NCAH): A Patient-Oriented Approach. *Front. Endocrinol.* 2019. 10. doi: 10.3389/fendo.2019.00366.

Received 09.01.2023

Revised 04.02.2023

Accepted 07.02.2023 ■

Information about authors

Petro Liaschuk, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
Ruslana Liaschuk, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: liashuk.ruslana@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7228-678X>, ResearcherID: D-4917-2017
Yuliya Marchuk, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3702-1994>
Nina Stankova, MD, Chernivtsi Regional Endocrinology Center, Chernivtsi, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Ляшук П.М.¹, Ляшук Р.П.¹, Марчук Ю.Ф.¹, Станкова Н.І.²

¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

² Чернівецький обласний ендокринологічний центр, м. Чернівці, Україна

Некласична вроджена гіперплазія надниркових залоз. Клінічний випадок

Резюме. Вроджена гіперплазія надниркових залоз — це автономно-рецесивне захворювання, що виникає внаслідок мутацій генів ферментів, які призводять до біохімічних порушень

синтезу глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів або статевих стероїдів із холестерину в надниркових залозах. Універсальний скринінг новонароджених на вроджену гіперплазію над-

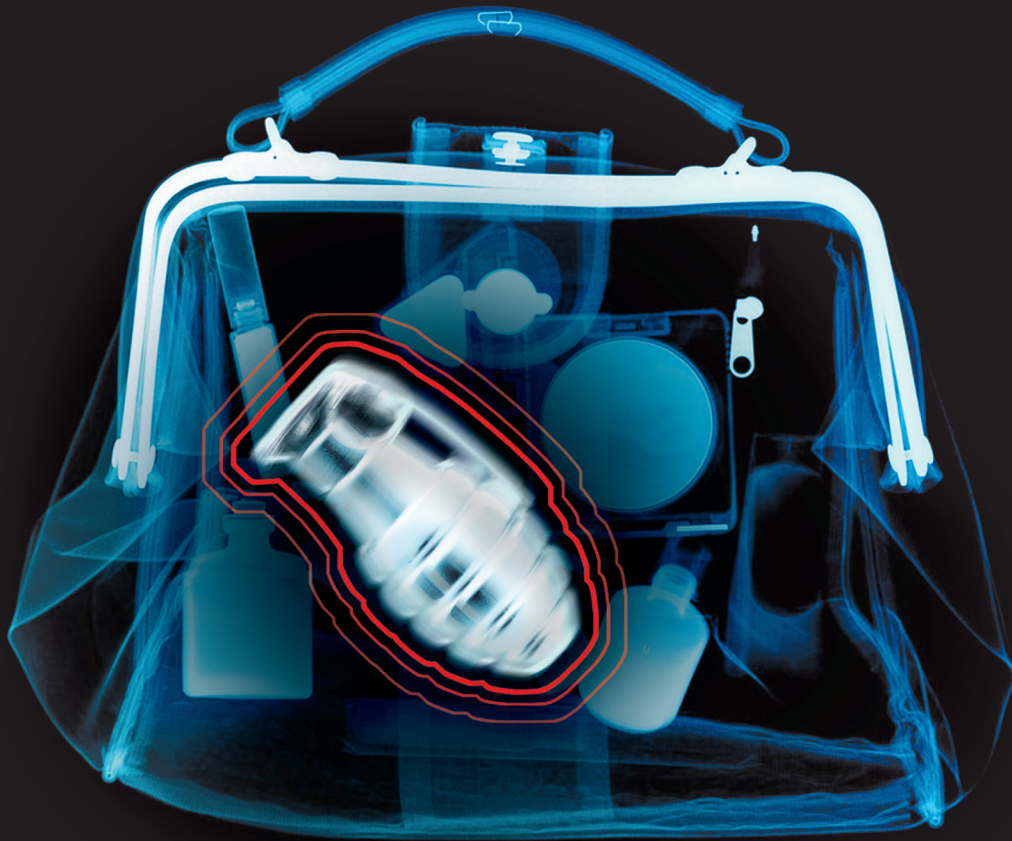
ниркових залоз рекомендований для ранньої діагностики та призначення терапії. Розвиток вродженої гіперплазії надниркових залоз зумовлений дефектом гена CYP21, який кодує фермент 21-гідроксилазу, що бере участь у синтезі кортизолу. Це призводить до підвищення секреції адренокортикотропного гормону й накопичення попередників кортизолу, що перетворюються в андрогени, з розвитком класичної форми захворювання. При точковій мутації гена CYP21 виникає неповний дефект ферменту 21-гідроксилази, що обумовлює невиражене порушення стероїдогенезу в надниркових залозах із розвитком неklasичної форми вродженої гіперплазії надниркових залоз, яка трапляється частіше. При цьому клінічні симптоми стерті, спостерігаються помірний гірсутизм, вульгарні вугри, безпліддя. Класичну форму захворювання діагностують при народженні або в період новонародженості по зовнішніх статевих органах проміжного типу та/або симптомах втрати солі або за допомогою програм скринінгу, що застосовуються в деяких країнах. Порівняно з цим більшість

випадків неklasичної вродженої гіперплазії надниркових залоз виявити не просто. Крім того, багато людей залишаються безсимптомними в дитинстві та підлітковому віці, мають нормальну репродуктивну функцію і дізнаються про неklasичну вроджену гіперплазію надниркових залоз, лише коли хворобу діагностують в іншого члена сім'ї та проводять подальше тестування. Однак більшість жінок із неklasичною вродженою гіперплазією надниркових залоз звертаються по медичну допомогу, відчуваючи симптоми надлишку андрогенів. Коли клінічна підозра спонукає до обстеження, підвищення базальних рівнів 17-ОН прогестерону насамперед може вказати на діагноз неklasичної вродженої гіперплазії надниркових залоз. Наведено випадок неklasичної форми захворювання, що проявилася безпліддям. Вагітність настала через 4 місяці лікування преднізолоном (5 мг/добу).

Ключові слова: неklasична вроджена гіперплазія надниркових залоз; діагностика; вагітність; лікування; клінічний випадок

ПРОПЕС[®]

ЗНЕШКОДЖУЄ ЗАГРОЗУ. ЗБЕРІГАЄ ЖИТТЯ



- ідентифікує антигени атипових клітин і формує потужну антиген-специфічну протипухлинну імунну відповідь
- дає початок активації протиінфекційного клітинного і гуморального імунітету
- знищує патогени, рекрутує макрофаги і активує фагоцитоз, зупиняє реплікацію вірусів



ПРОПЕС[®] – препарат для цілеспрямованої і раціональної терапії злоякісних новоутворень, передракових станів, хронічних інфекцій та вторинних імунodefіцитів. Регуляторні пептиди Пропесу – α -дефенсини і β -дефенсини – взаємодіють з неімуногенними фрагментами антигенів атипових клітин, перетворюючи їх на імуногенні. В результаті пухлина стає вразливою для імунної системи. Дефенсини знищують інфекційні патогени і одночасно індукують проліферацію імунокомпетентних клітин – CD4 і CD8. У разі будь-якої небезпеки імунна система вчасно отримує здатність організувати потужну антиген-специфічну протидію у відповідь.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.immunologs.com.ua

IGP
pharm



ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) Відновлення репродуктивного здоров'я



Профілактика та лікування



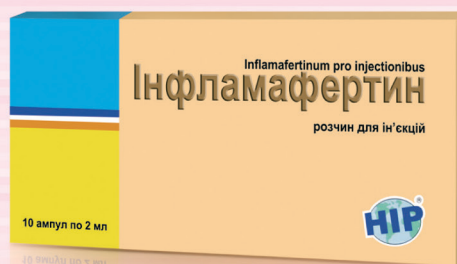
запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



знищує патогени, посилює ефективність етіотропної терапії



сприяє відновленню пошкодженого ендометрія



Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить не менше 5 мг інфламафертину (регуляторних пептидів, отриманих із плацентарної тканини великої рогатої худоби); допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій, хінозол. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Імуностимулятори. Код АТХ L03A X. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Лікарський засіб має імунотропну дію: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок і крові, посилює синтез протизапальних цитокінів, впливає на регуляторну активність субпопуляцій лімфоцитів. При аутоімунноагресивних захворюваннях або синдромах зменшує прояви імунізального запалення, збільшує кількість CD4+/25+ та CD8+/25+ клітин, особливо рівня IL-10 у сироватці крові. Препарат має значну протизапальну та розсмоктувальну дію, зменшує інтенсивність деструктивних, інфільтративних та проліферативних процесів у вогнищі запалення. Прискорює процеси епітелізації, регенерації, попереджає розвиток спайкового процесу. Зменшення явищ набряку та спайкоутворення забезпечує попередження розвитку трубного безпліддя. За впливом на проліферативну та ексудативну фазу запалення суттєво перевищує екстракт плаценти. **Інфламафертин®** – складний комплекс регуляторних пептидів, частина з яких присутня у вільному стані або у вигляді вискомолекулярних білків-посередників в організмі людини та тварин, тому вивчені фармакокінетичні властивості не є можливими. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Профілактика та лікування жіночого безпліддя, причиною якого є хронічні запальні захворювання (салпінгіт, оофорит, періофорит, салпінгоофорит, параметрит), а також вказаних патологічних станів, що виникають після абортів. Профілактика та терапія спайкового процесу після операцій на органах малого таза. Лікування початкових стадій аутоімунних системних захворювань, зокрема склеродермії та ревматоїдного артриту. Застосовувати у комплексній терапії захворювань, в основі яких є запальний компонент. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Гострі інфекції, наявність в анамнезі алергії до тваринних білків. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Жодної взаємодії не спостерігалось. **Особливості застосування.** Через потенційну можливість виникнення алергічних реакцій лікарський засіб слід з обережністю призначати особам, в анамнезі яких є відомості про схильність до алергії на тваринні білки. Бажане моніторне імунологічне спостереження при лікуванні аутоімунних захворювань. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат протипоказано застосовувати жінкам у період вагітності або годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Клінічні випробування не виявили впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводити внутрішньом'язово по 2 мл (1 ампула) через день. Усього на курс лікування – 10 ін'єкцій. При лікуванні аутоімунних системних захворювань рекомендовано після кожних 5 щоденних ін'єкцій робити 1–2-тижневі перерви. З інтервалом в 1 місяць можна повторити кілька курсів. **Діти.** Досвід застосування дітям відсутній, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці. **Передозування.** Випадки передозування препарату не спостерігалися. **Побічні реакції.** Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігаються після 3–4-ї ін'єкції, є зміни в місці введення, включаючи гіперемію, набряк, свербіж, які пов'язують з ефектом препарату через розвиток протизапальних реакцій. У поодиноких випадках можливе підвищення температури до субфебрильної, а саме – 37–37,2 °C. Ці реакції не вимагають спеціального лікування, однак коли вони спричиняють занепокоєння, бажано припинити лікування на 3–5 днів, потім курс закінчити. Така перерва не впливає на результат лікування. Після припинення введення препарату усі побічні реакції минають самі по собі протягом 2–5 днів. В осіб із підвищеною гіперчутливістю можливі алергічні реакції. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від +2 °C до +8 °C у недоступному для дітей місці. Не заморозувати! **Несумісність.** Несумісність не вивалена. Не змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами. **Упаковка.** По 2 мл в ампулах № 10 у картонній коробці з полімерною чарунковою вкладкою. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.immunologs.com.ua

IGP
pharm

