

ВІТАМІН-Д ІНДУКОВАНА ГІПЕРКАЛЬЦІЄМІЯ: МЕХАНІЗМИ, ДІАГНОСТУВАННЯ І ЛІКУВАННЯ

Відомо, що основними причинами гіперкальціємії, яка присутня у майже 4% населення, є зляксіні пухлини, первинний гіперпаратиреоз, вживання надлишку кальцію та/або вітаміну D, ектопічне продукування кальцитріолу ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), або порушення деградації $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Вживання надмірної кількості вітаміну D3 (або вітаміну D2) призводить до гіперкальціємії і гіперкальціурії внаслідок накопичення супрафізіологічної кількості 25-гідроксивітаміну D ($25(\text{OH})\text{D}$), який зв'язується з рецепторами вітаміну D, хоча має нижчу афінність до них, ніж активна форма вітаміну ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), а також утворення $5,6\text{-trans}25(\text{OH})\text{D}$, що зв'язується з рецептором вітаміну D більш щільно, ніж $25(\text{OH})\text{D}$.

У пацієнтів із гранулематозними хворобами, такими як саркоїдоз або туберкульоз і пухлинами, наприклад, лімфомаю, гіперкальціємія обумовлена активністю ектопічної $25(\text{OH})\text{D}$ -1-гідроксилази (CYP27B1), яка представлена в макрофагах

або пухлинних клітинах, та призводить до утворення надмірної кількості $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Нещодавні дослідження виявили нову причину гіперкальціємії, не пов'язаної з паратгормоном (ПТГ), яка виникає внаслідок порушення деградації $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в результаті мутацій $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -24-гідроксилази цитохрому P450 (CYP24A1). В пацієнтів з біалельними і, в деяких випадках, моноалельними мутаціями гена CYP24A1 підвищені концентрації кальцію в сироватці крові супроводжуються підвищеним рівнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, супресованим ПТГ, гіперкальціурією, нефрокальцинозом, сечокам'яною хворобою, а в деяких випадках, зниженням щільності кісткової тканини.

Цікавим є факт, що пацієнти з первинними кальцієвими каменями в нирках мали підвищений рівень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ і ознаки порушення 24-гідроксилаза-опосередкованої деградації $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Джерело інформації: Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. Endocr Rev. 2016 Oct;37(5):521-547. Epub 2016 Sep 2.

ГЕНЕТИЧНА МІНЛИВІСТЬ ГЕНА 11 β -ГІДРОКСИСТЕРОЇД-ДЕГІДРОГЕНАЗИ-1 ОБУМОВЛЮЄ НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ДИСТРОФІЮ ПЕЧІНКИ І ВІСЦЕРАЛЬНЕ ОЖИРІННЯ

Гостре фармакологічне пригнічення активності ферменту 11 β -гідроксистероїд-дегідрогенази-1 (11 β -HSD1), який перетворює кортизон в набагато більш потужний кортизол в периферичних тканинах, призводить до зменшення вмісту загального, вісцерального і печінкового жиру, але не резистентності до інсуліну.

Було проведено дослідження, спрямоване на визначення, чи можуть довічні зміни активності 11 β -HSD1 так само впливати на ці кардіометаболічні фактори ризику. З цією метою вивчали одиночні

нуклеотидні поліморфізми (SNP) в гені, що кодує 11 β -HSD1 (HSD11B1). Вміст жиру в печінці вимірювали за допомогою H1-магнітно-резонансної спектроскопії, а загальної і вісцеральної жирової маси - за допомогою МРТ в 327 осіб. Чутливість до інсуліну оцінювали під час орального тесту на толерантність до глюкози.

Результати дослідження показали, що фермент 11 β -HSD1 може відігравати важливу роль в патогенезі жирової дистрофії печінки і вісцерального ожиріння і бути перспективною мішенню для їх лікування.

Джерело інформації: Lutz SZ, Peter A, Machicao F, Lamprinou A, Machann J, Schick F, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Oct 7;jc20162498. Epub ahead of print. (<http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jc.2016-2498>).

ВПЛИВ РЕЗВЕРАТРОЛУ НА СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ: ПОДВІЙНЕ СЛІПЕ РАНДОМІЗОВАНЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛЬОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Резвератрол - це натуральний поліфенол, фітоалексин, який в природних умовах виробляється деякими рослинами як захисна реакція на інфікування бактеріями або грибами. Резвератрол також може бути отриманий за допомогою хімічного синтезу та входить до складу деяких біологічно активних добавок.

Вважають, що синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є найбільш поширеною ендокринопатією в жінок репродуктивного віку. Основною ознакою СПКЯ є гіперандрогенія.

Дослідження, проведене на ізольованих клітинах теки-інтерстиції яєчників дозволило припустити, що резвератрол зменшує синтез андрогенів.

Було проведене рандомізоване (1:1) подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, спрямоване на оцінку ендокринних та метаболічних ефектів резвератролу на СПКЯ, яке тривало протягом 3 місяців. В 34 пацієнок, які увійшли в дослідження, СПКЯ діагностували відповідно до Роттердамських

критеріїв. Оцінювали вміст загального тестостерону на початку і через 3 місяці лікування резвератролом (1500 мг перорально щодня) або плацебо.

Результати дослідження показали, що лікування резвератролом призвело до значного зниження загального тестостерону на 23,1% ($p = 0,01$). Одночасно резвератрол призводив до зниження на 22,2% вмісту в крові дегідроепіандростерону сульфату ($P = 0,01$), рівня інсуліну натще - на 31,8% ($P = 0,007$) і збільшення індексу чутливості до інсуліну (Matsuda і DeFronzo) на 66,3% ($P = 0,04$). Рівні гонадотропінів, ліпідний профіль, а також маркери запалення та ендотеліальної функції істотно не змінювались.

Таким чином, дослідники зробили висновок щодо значного впливу резвератролу на зниження рівня яєчникових і надниркових андрогенів. Цей ефект можна, принаймні частково, пов'язати з поліпшенням чутливості до інсуліну і зниженням рівня інсуліну.

Джерело інформації: Banaszewska B, Wrotyńska-Barczyńska J, Spaczynski RZ, Pawelczyk L, Duleba AJ. Effects of Resveratrol on Polycystic Ovary Syndrome: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Nov;101(11):4322-4328.

НИЗЬКІ ДОЗИ АСПІРИНУ І СПОРАДИЧНІ АНОВУЛЯЦІЇ В РАНДОМІЗОВАНОМУ ДОСЛІДЖЕННІ EAGER

Серед жінок, які нещодавно втратили одну вагітність, щоденний прийом профілактичних низьких доз аспірину збільшив частоту народження живих дітей і не впливав на втрату вагітності. Механізм, що лежить в основі цього ефекту неясний, але може бути обумовлений впливом на овуляцію.

Було проведене дослідження, під час якого в жінок з нормальним менструальним циклом (еуменореєю) оцінювали вплив низьких доз аспірину на ановуляцію у кожному циклі. Це було багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, під час якого вивчали вплив щоденного прийому низьких доз аспірину на репродуктивний результат. Настання зачаття фіксували протягом 1-6 менструальних циклів

В дослідження увійшли 1214 здорових жінок віком 18-40 років, які мали спроби вагітності, регулярний

менструальний цикл (21-42 днів), 1-2 задокументовані втрати вагітності, 2 або менше народжених живими дітей і не мали безпліддя. У всіх жінок перед дослідженням був завершеним принаймні один менструальний цикл; жодну не було вилучено з дослідження через побічні ефекти. Всі жінки протягом 1-6 менструальних циклів отримували щодня 81 мг аспірину.

По завершенні терміну спостереження дослідники не відзначали жодного ефекту на ановуляцію низьких доз аспірину у порівнянні з плацебо.

Таким чином, було зроблено висновок, що щоденний прийом низьких доз аспірину не впливає на ановуляцію в жінок з анамнезом втрати 1-2 вагітностей. Проте, низькі дози аспірину можуть впливати на фертильність через інші шляхи, і вони вимагають подальшого вивчення.

Джерело інформації: Radin RG, Sjaarda LA, Perkins NJ, Silver RM, Chen ZZ, Leshere LL, et al. Low-dose aspirin and sporadic anovulation in the EAGER randomized trial. J Clin Endocrinol Metab. <http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2016-2095>

Підготувала Н.Б. Зелінська