



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research article

A. Nesen, K. Savicheva, P. Semenovykh, V. Galchiskaya

doi: 10.31450/ukrjnd.3(75).2022.07

Vasopressin marker copeptin and the development of renal and metabolic disorders in patients with type 2 diabetes

Government Institution “L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine

Citation:

Nesen A, Savicheva K, Semenovykh P, Galchiskaya V. Ukr J Nephrol Dial. 2022;3(75):55-62. doi: 10.31450/ukrjnd.3(75).2022.07.

Abstract. *The aim of the study was to evaluate the possibility of using copeptin as a marker of renal and metabolic dysfunction in patients with type 2 diabetes.*

Methods: In this cross-sectional, observational study included 78 patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic nephropathy (DN) were examined. Patients were divided into 4 groups according to the stage of chronic kidney disease. Control group – 15 healthy subjects. Serum levels of copeptin and insulin were determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: our studies have shown that the development of DN in type 2 diabetes is accompanied by a significant increase of copeptin concentration in blood plasma compared with controls and with diabetic patients without signs of nephropathy. The highest values of copeptin were found in the later stages of DN - in patients with albuminuria and impaired kidney filtration function. In patients with type 2 diabetes, a significant direct correlation was found between copeptin level and serum creatinine ($r = 0.247$, $p < 0.03$). We found more significant violations of glucose metabolism in DN patients with high serum levels of copeptin compared with patients with normal values of this factor. In particular, an increase in serum copeptin was accompanied by a significant increase in the HOMA index and insulin concentration.

Conclusions. Our data indicate that the copeptin level reflects the functional state of the kidneys and can be considered a diagnostic marker of renal and cardiovascular lesions in type 2 diabetes.

Key words: *diabetic nephropathy, copeptin, arginine-vasopressin system, diabetes mellitus.*

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© A. Nesen, K. Savicheva, P. Semenovykh, V. Galchiskaya, 2022.

Correspondence should be addressed to Polina Semenovykh: polinasemenovykh@ukr.net

Article history:

Received May 15, 2022

Received in revised form

June 19, 2022

Accepted June 19, 2022



© Несен А. О., Семенових П. С., Савічева К. О., Гальчінська В. Ю., 2022

УДК: 616.379-008.64-092:577.175.343

А.О. Несен, П.С. Семенових, К.О. Савічева, В.Ю. Гальчінська

Маркер вазопресину копептин і розвиток ниркових та метаболічних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу

Державна установа „Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої
НАМН України”, м. Харків, Україна

Резюме. *Мета роботи:* оцінити можливість використання копептину в якості маркера ренальних та метаболічних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Методи: до обсерваційного одномоментного дослідження включено 78 хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу, ускладнений діабетичною нефропатією (ДН). Хворі були розподілені на 4 групи відповідно до стадії хронічної хвороби нирок. Група контролю – 15 практично здорових осіб. Визначення рівнів копептину та інсуліну в сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу.

Результати: виконані дослідження показали, що розвиток ДН при ЦД 2 типу супроводжується вірогідним зростанням концентрації копептину в сироватці крові у порівнянні з контролем та з хворими на ЦД без ознак нефропатії. Найвищі значення копептину виявлено на пізніх стадіях ДН – у хворих з альбумінурією та порушенням фільтраційної функції нирок. В групі хворих на ЦД 2 типу виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок вмісту копептину з рівнем креатиніну сироватки крові ($r = 0,247$, $p < 0,03$). Визначено, що у хворих на ДН з високими рівнями копептину в сироватці крові спостерігались більш суттєві порушення показників обміну глюкози у порівнянні з пацієнтами з нормальними значеннями даного фактору. Зокрема, підвищення копептину в сироватці крові супроводжувалось суттєвим зростанням індексу НОМА та концентрації інсуліну.

Висновки. Отримані дані вказують на те, що рівень копептину певною мірою відображає функціональний стан нирок та може розглядатись в якості діагностичного маркера ниркових та серцево-судинних уражень при ЦД 2 типу.

Ключові слова: діабетична нефропатія, копептин, система аргінін-вазопресин, цукровий діабет.

Вступ. Поширеність цукрового діабету (ЦД) 2 типу набула масштабів глобальної неінфекційної пандемії. За останніми даними серед дорослого населення ЦД діагностовано у 537 млн. людей, що є важким тягарем для системи охорони здоров'я в світі [1].

Діабетична нефропатія (ДН) або діабетична хвороба нирок – одне з специфічних мікросудинних ускладнень ЦД, яке характеризується розвитком дифузного або вузликового гломерулосклерозу та розвивається приблизно у 40 % пацієнтів з ЦД 2 типу та є провідною причиною хронічної хвороби нирок (ХХН) [2]. За даними досліджень, значна частина ризику смерті від усіх причин та серцево-судинних подій у хворих на ЦД пов'язана саме з ДН [3].

Виникнення нефропатії у хворих ЦД 2 типу призводить до стрімкого погіршення прогнозу та драматичного зростання частоти кардіоваскулярних ускладнень. ХХН займає друге місце, після серцево-судинної патології, серед причин смерті

в даній когорті. Контроль традиційних факторів ризику, таких як глікемія, АТ, стан обміну ліпідів, відмова від паління у цієї категорії хворих допомагають лише уповільнити, але не попередити розвиток ДН.

Виявлення ранніх діагностичних маркерів ниркових уражень у хворих на ЦД 2 типу представляє значний клінічний інтерес через можливість прогнозувати перебіг та визначати групи підвищеного ризику ще на доклінічному етапі, коли зміни в нирках можуть бути зворотними [4]. В цьому зв'язку на особливу увагу, як з клінічної, так і з наукової точки зору, заслуговує дослідження компонентів системи аргінін-вазопресин (АВП). Вазопресин є одним з основних гіпоталамічних гормонів стресу, який впливає на баланс рідини та внутрішньосудинний тиск. Останні дослідження виявляють зв'язок АВП з перебігом ХХН. Передбачається, що патологічна дія вазопресину пов'язана зі стимуляцією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Підвищення активності РААС супроводжується звуженням еферентних артеріол клубочків і, як наслідок, сприяє розвитку внутрішньоклубочкової гіпертензії та гломерулопатії [5]. Результати, отримані на моделях діабету у гризунів, свідчать, що провідний механізм патологічного впливу АВП на нирки – це гіперфільтрація,

Поліна Станіславівна Семенових
polinasemenovkh@ukr.net

яка призводить до формування альбумінурії та гломерулосклерозу [6, 7]. Крім того, АВП впливає на гомеостаз глюкози, ліпідний та жировий обмін [8]. Вазопресин має протромботичні властивості [9] та індукує вивільнення фактора фон Віллебранда з ендотеліальних клітин [10]. З активацією системи АВП пов'язують підвищення секреції ендотеліна 1 та простагландину D2 ендотеліальними клітинами [11], що сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на ЦД.

Незважаючи на важливу роль у патогенезі захворювань та високу біологічну активність в організмі, вимірювання та діагностичне використання вазопресину як біомаркера пов'язане з певними труднощами: пульсуючий характер секреції, нестабільність та швидке зникнення з циркуляції. Безпосередньо визначати вазопресин на сьогодні в клінічних умовах дуже важко. Копептин є карбокситермінальною частиною прогормону вазопресину і секретується в еквімолярних кількостях з вазопресиноном, але відрізняється більшою стабільністю в циркуляції і, отже, доступніший для визначення. Копептин відображає продукцію вазопресину та є сурогатним маркером рівня вазопресину в крові, а також більш чутливим маркером гострого ендогенного стресу порівняно з кортизолом.

Рівень копептину пов'язаний з тяжкістю захворювання та прогнозом. Повідомлялося про прогностичну цінність копептину при цукровому діабеті, метаболічному синдромі, серцевій недостатності, полікістозі нирок та інших патологічних станах [12-15].

При застосуванні в поєднанні з рутинними маркерами копептин забезпечує більш конкретну діагностичну інформацію, особливо у пацієнтів із серцево-судинною патологією. Ця інформація полегшує стратифікацію прогнозу, впливає на оцінку ефективності лікування та дозволяє забезпечити оптимальну індивідуальну допомогу пацієнтам [16, 17].

В цілому отримані за останні роки наукові дані вказують на необхідність подальших досліджень для оцінки клінічних переваг використання копептину у повсякденній клінічній практиці. Перспективність копептину як діагностичного маркера розвитку ренальних та метаболічних порушень в першу чергу обумовлена його участю в патогенетичних ланках ДН [18].

З огляду на вищезазначене, доцільно припустити, що копептин може стати важливим діагностичним та прогностичним інструментом визначення функціонального стану нирок та метаболічних порушень у хворих на ЦД 2 типу.

Мета роботи: оцінити можливість використання копептину в якості маркера ренальних та метаболічних порушень у хворих на ЦД 2 типу.

Пацієнти та методи. Це обсерваційне одномоментне дослідження проводилось у відділі профілактики та лікування хвороб нирок при коморбід-

них станах на базі клінічного відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». Дослідження виконані згідно міжнародних стандартів щодо погодженої участі обстежених, етичної складової виконання досліджень та взяття біоматеріалу.

В процесі виконання дослідження обстежено 78 хворих на ЦД 2 типу.

Діагноз ХХН встановлювався згідно класифікації, прийнятій на VI Національному з'їзді нефрологів України в 2017 р. та рекомендацій KDIGO 2012 р. Для визначення стадії захворювання розраховували показник ШКФ за формулою СКД-ЕРІ.

Хворі були розділені на групи в залежності від ШКФ та стадії ХХН.

- I група – ШКФ більше 90 мл/хв./1,73 м² (ХХН I ст.), n=19,
- II група – ШКФ від 60 до 89 мл/хв./1,73 м² (ХХН II ст.), n=23,
- III група – ШКФ від 30 до 59 мл/хв./1,73 м² (ХХН III ст.), n=21,
- IV група – ШКФ від 15 до 29 мл/хв./1,73 м² (ХХН IV ст.), n=15.

Контрольну групу склали 15 здорових осіб.

Критеріями виключення з дослідження були: вік менше 18 років, вагітність, ЦД 1 типу, уроджені аномалії сечовивідних шляхів і нирок, термінальна ниркова недостатність, серцева недостатність III-IV стадій (НУНА), гострий інфаркт міокарду, інфекційні та важкі запальні процеси, онкологічні захворювання, неконтрольовані хвороби крові, важка патологія печінки.

План обстеження включав: вивчення загально-клінічних та антропометричних показників; лабораторні дослідження (клінічні аналізи крові та сечі); визначення функціонального стану нирок шляхом розрахунку ШКФ; дослідження альбумінурії; визначення параметрів вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові; електрокардіографія; ехокардіографія.

Визначення концентрації копептину в сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів «Human CPP ELISA Kit» виробництва «FineTest» (Китай). Вміст глікозильованого гемоглобіну (%) визначали фотометричним іонообмінним методом з використанням реактивів фірми «Human» (Німеччина). Визначення концентрації інсуліну в сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів «Insulin ІФА» виробництва «ХЕМА» (Україна).

Розрахунок індексу Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (НОМА) проводили за формулою:

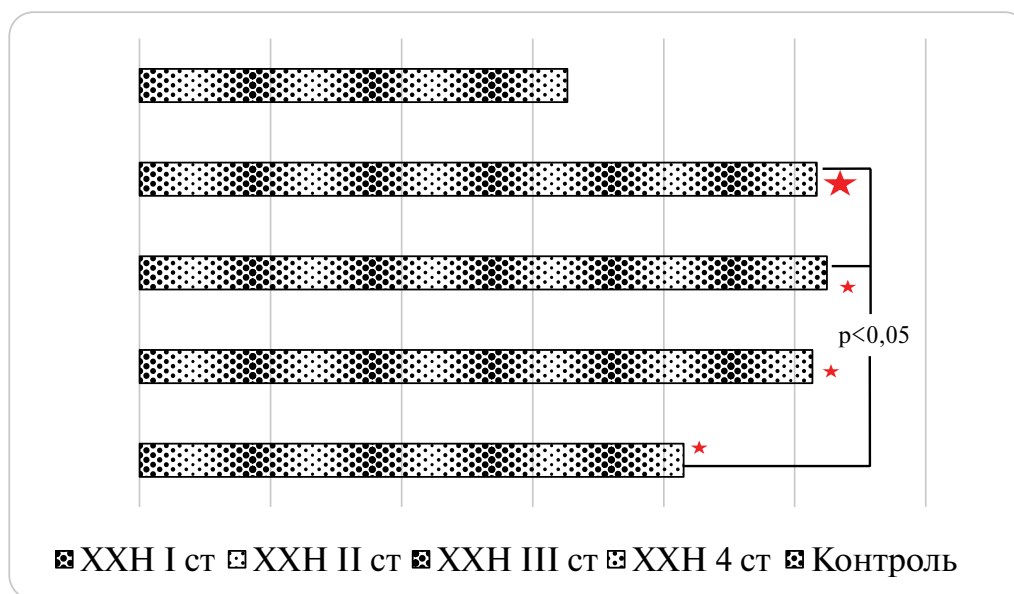
Індекс НОМА = глюкоза (ммоль/л) x інсулін (мкМО/мл) / 22

Статистичну обробку проводили з використанням пакетів програм IBM®SPSS® Statistics 23.0. Перевірку нормальності розподілу показни-

ків здійснювали за допомогою тесту Колмогорова—Смірнова. Різницю між групами в сукупностях з нормальним розподілом визначали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA та критерію Стюдента. В групах, які не відповідали нормальному розподілу, кількісні показники порівнювали за допомогою непараметричного критерію Манна—Уїтні. Достовірною вважалася ймовірна похибка менше 5 % ($p < 0,05$). Кореляцію кількісних ознак оцінювали шляхом розрахунку коефіцієнта Пірсона. Дані наведені як середні величини та їх похибки ($M \pm m$) при нормальному розподілі даних та як медіана (Me) й інтерквантильний діапазон при розподілі, що від-

різняється від нормального. Різницю між значеннями вважали статистично достовірною за рівня критерію значущості $p < 0,05$.

Результати. Встановлено, що розвиток ДН супроводжується суттєвим підвищенням рівня копептину в сироватці крові, яке має тісний взаємозв'язок з функціональним станом нирок. Зокрема, при ХХН I ст. рівень копептину становив ($207,55 \pm 9,59$) пг/мл, ($256,68 \pm 38,68$) пг/мл при ХХН II ст., ($262,22 \pm 39,27$) пг/мл при ХХН III ст. та ($258,35 \pm 20,62$) пг/мл при ХХН IV ст. В контрольній групі рівень досліджуваного агенту становив ($163,20 \pm 13,28$) пг/мл. Наглядне зображення отриманих результатів представлено на рисунку 1.



Примітка: ★ - вірогідно у порівнянні з контролем.

Рис. 1. Рівень копептину (пг/мл) в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу з ДН на різних стадіях захворювання

У хворих всіх досліджуваних груп мали місце суттєві зміни вмісту копептину в сироватці крові, його рівні були вище у пацієнтів з діабетом, ніж у здорових людей ($p < 0,02$). Як видно з представлених на рисунку 1 даних, у хворих на ДН відзначалося підвищення вмісту копептину, яке достовірно залежало від функціонального стану нирок. Так у хворих на ДН зі зниженою ШКФ, які відповідали ХХН III ст. та ХХН IV ст. за KDIGO, визначалася достовірна вища концентрація досліджуваного агенту в сироватці крові, порівняно з пацієнтами зі ХХН I ст. ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{1-4} < 0,05$).

З метою кращого розуміння механізмів асоціації вмісту копептину з розвитком та прогресуванням ДН, відібрані хворі були розділені на тертилі згідно з рівнем досліджуваного агенту сироватці крові:

– I тертиль – хворі на ЦД 2 типу з ДН з вмістом копептину в сироватці крові менше ніж 205,78 пг/мл ($n=20$);

– II тертиль – хворі на ЦД 2 типу з ДН з вмістом копептину в сироватці крові більшим за 205,78 пг/мл та меншим ніж 240,86 пг/мл ($n=29$);

– III тертиль – хворі на ЦД 2 типу з ДН з вмістом копептину в сироватці крові понад 240,86 пг/мл ($n=29$).

В цих групах були оцінені основні клінічні та біохімічні параметри, що представлені в таблиці 1.

Як продемонстровано у таблиці 1, підвищення вмісту копептину в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу з ДН супроводжувалось зростанням рівня креатиніну ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$). Крім того, статистичний аналіз виявив позитивний кореляційний зв'язок концентрації копептину з креатиніном крові ($r=0,247$, $p < 0,03$). Отримані дані вказують на те, що рівень копептину певною мірою відображає функціональний стан нирок та може розглядатись в якості діагностичного маркера ниркових уражень при ЦД 2 типу.

Таблиця 1

Основні клінічні характеристики та лабораторні параметри в групах обстежених (M±m або Me [Q1-Q3])

| Показник | | Копептин | | | p |
|-----------------------------------|------|--------------------------------------|--|--|------------------------|
| | | I тертиль <205,78 пг/мл (n=20) | II тертиль >205,78 пг/мл <240,86 пг/мл (n=29) | III тертиль >240,86 пг/мл (n=29) | |
| | | 1 | 2 | 3 | |
| Стать, % | чол. | 45 | 48,28 | 44,83 | |
| | жін. | 55 | 51,72 | 55,17 | |
| Вік, роки | | 62,65±2,50 | 59,72±2,21 | 62,41±2,19 | |
| ІМТ, кг/м ² | | 31,63±0,87 | 32,34±1,18 | 31,05±0,55 | |
| Глюкоза крові, ммоль/л | | 7,31 [6,44-9,10] | 6,69 [5,38-7,79] | 7,12 [6,00-10,11] | |
| Інсулін, мкМО/мл | | 17,06 [11,07- 23,87] | 17,63 [12,58-26,19] | 18,54 [11,79-27,89] | |
| Індекс НОМА | | 6,16 [3,39-7,06] | 4,91 [3,80-7,46] | 6,92 [4,41-9,36] | p2-3<0,05 |
| Креатинін, мкмоль/л | | 88,50 [75,25-103,25] | 88,00 [71,50-96,50] | 101,00 [84,50-120,00] | p1-3<0,05 p2-3<0,05 |
| Сечовина, ммоль/л | | 7,20 [5,20-9,38] | 6,80 [5,27-8,47] | 7,7 [5,95-10,9] | |
| ШКФ, мл/хв/1,73м ² | | 73,00 [53,00-90,50] | 77,50 [60,00-91,00] | 70,00[42,00-83,00] | p2-3<0,05 |
| ЗХС, ммоль/л | | 5,07±0,35 | 5,07±0,26 | 5,27±0,23 | |
| ТГ, ммоль/л | | 2,17 [1,37-2,75] | 1,99 [1,36-2,72] | 1,96 [1,50-3,00] | |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | | 0,91 [0,73-1,49] | 0,89 [0,58-1,10] | 0,90 [0,68-1,49] | |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | | 1,23 [0,96-1,36] | 1,23 [0,92-1,61] | 1,07 [0,91-1,53] | |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | | 2,27±0,30 | 2,86±0,26 | 2,46±0,23 | |
| КА | | 3,30 [2,37-5,50] | 3,82 [2,39-4,86] | 4,30 [2,45-4,94] | |
| Альбумін сечі, мкг/мл | | 15,16 [11,32-35,43] | 23,14 [15,45-35,14] | 30,57 [22,32-62,35] | |
| Креатинін сечі, мкмоль/л | | 106,50 [68,58-136,80] | 138,70 [69,73-153,97] | 147,10 [86,20-175,65] | |
| Співвідношення альбумін/креатинін | | 0,19 [0,09-0,41] | 0,21 [0,13-0,39] | 0,32 [0,15-0,43] | |

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла, ЗХС – загальний холестерин, КА – коефіцієнт атерогенності, ХС – холестерин, ТГ – тригліцериди.

Наглядне зображення стану показників обміну глюкози представлено на рисунку 2.

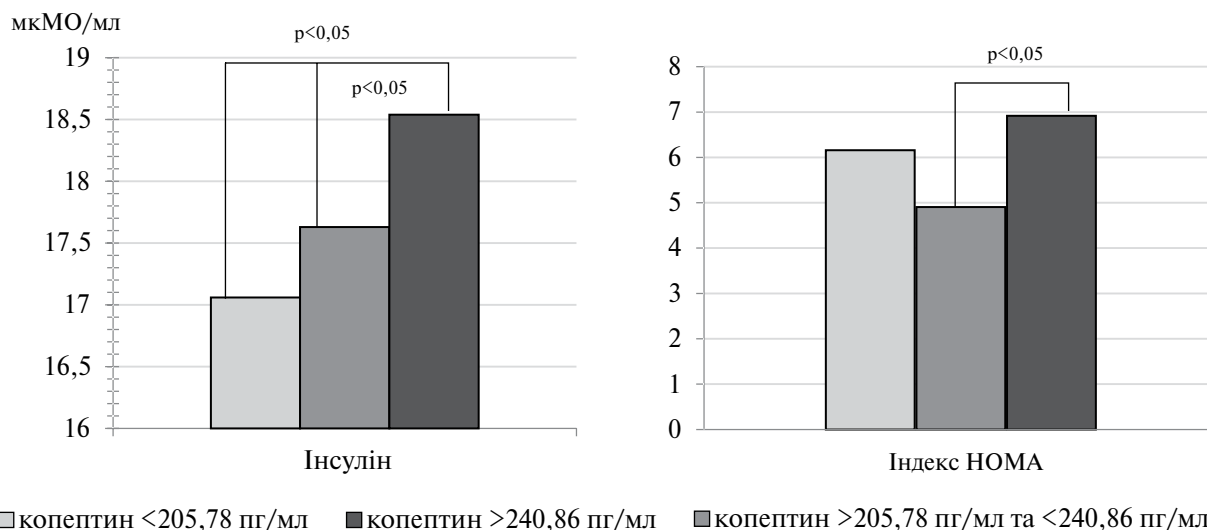


Рис. 2. Обмін глюкози у хворих на ЦД 2 типу з ДН в залежності від вмісту копептину в сироватці крові.

Наше дослідження показало, що у хворих на ЦД 2 типу з ДН з підвищенням вмісту копептину в сироватці крові погіршувалися показники обміну глюкози, а саме зростає індекс НОМА та рівень інсуліну (табл. 1, рис. 2). При цьому когорти хворих не мали суттєвих розбіжностей за статтю, віком та індексом маси тіла, що мінімізує можливість похибок та дозволяє припустити можливу роль копептину у прогресуванні ЦД 2 типу.

Обговорення. В цілому, отримані нами дані свідчать, що рівень копептину в крові хворих на ЦД 2 типу суттєво зростає по мірі прогресування ураження нирок. Крім того, ми встановили тісний зв'язок даного біомаркера з ключовими показниками вуглеводного обміну, зокрема, рівнем інсуліну та індексом НОМА.

Аналіз наукової літератури свідчить, що наші результати узгоджуються з попередніми дослідженнями. Зокрема, експериментальні роботи показали, що у генетично модифікованих мишей з заблокованими рецепторами V1a та/або V1b до АВП спостерігаються значні метаболічні порушення, пов'язані з обміном глюкози, починаючи з гіперчутливості до інсуліну, підвищення толерантності до глюкози і закінчуючи формуванням інсуліно-резистентності, ожиріння та ЦД [19]. У людей, які страждають на ЦД, також виявляються підвищені рівні АВП в сироватці крові [15].

М. Vilella-Torres та співавтори при обстеженні когорти хворих на ЦД 2 типу виявили чітку асоціацію вмісту копептину в сироватці крові зі зниженням ШКФ, що підтверджує уявлення про участь копептину у патофізіологічних механізмах розвитку ХХН [20]. F.X. Zhu та ін. в дослідженні на китайській популяції довели, що копептин можна розглядати в якості важливого діагностичного маркера, пов'язаного з ризиком розвитку інсуліно-резистентності, метаболічного синдрому та ЦД 2 типу [21].

В якості можливого патогенетичного механізму впливу копептину на метаболічні процеси розглядається стимуляція АВП рецепторів, розміщених у передній долі гіпофіза, внаслідок чого підвищується секреція АКТГ [22]. Гіперсекреція АКТГ, в свою чергу, призводить до підсилення синтезу кортизола, що має негативний вплив на обмін глюкози. Нещодавно з'явилися дані щодо прямого впливу вазопресину на печінку шляхом активації рецептору V1b, внаслідок чого підвищується глікогеноліз та глюконеогенез [23].

В той же час відомості щодо зв'язку вмісту копептину та концентрації інсуліну в крові є неоднозначними. Так S. Enhörning та співавт. виявили асоціацію між копептином та рівнем глюкози й інсуліну натще [18]. Навпаки, дослідження FINRISK97 продемонструвало відсутність зв'язку копептину з ЦД після корекції факторів метаболічного ризику [24]. Також суперечливими є результати досліджень щодо гендерних розбіжностей ризику розви-

тку ЦД на фоні підвищеного вмісту АВП та копептину [25].

Натомість, в осіб з вперше виявленим ЦД 2 типу високі стартові рівні копептину свідчили про ризик розвитку ХХН через 10 років [25]. В дослідженні DIABHUSCAR, яке проводилось у когорті хворих на ЦД з альбумінурією, спостерігався жорсткий зв'язок рівня копептину з нирковими кінцевими точками, а саме подвоєнням креатиніну крові та/або термінальною ХХН, який не залежав від віку, тривалості діабету, артеріального тиску тощо [17]. На експериментальній моделі стрептозотцин-індукованого діабету у щурів показано зменшення рівня альбумінурії при використанні селективних антагоністів V2 рецепторів до АВП [5].

Зважаючи на дані світових досліджень та з огляду на отримані нами результати, копептин може мати діагностичну та прогностичну цінність у хворих на ЦД 2 типу з ДН, а також в перспективі бути використаним в патогенетичній терапії ХХН шляхом селективного блокування специфічних рецепторів до АВП.

Таким чином, вимірювання концентрації копептину поряд з іншими клінічними критеріями дозволяє проводити більш ранню та якісну діагностику ускладнень при ЦД.

Вивчення копептину як біомаркера та інструменту стратифікації ризику у хворих на ЦД з різною генетичною детермінованістю доцільно розглядати як перспективний напрямок подальших досліджень.

Представлене дослідження має певні обмеження. По-перше, розмір вибірки був відносно невеликим. По-друге, робота виконана в межах одного центру, внаслідок чого отримані нами дані не можуть бути в повному обсязі ре-презентовані всю популяцію хворих на ЦД 2 типу в Україні. Тим не менш, це дослідження є першим, що надає нове уявлення про роль копептину як біологічного маркера ниркових та метаболічних уражень в цієї категорії пацієнтів. Отримані результати дають підстави для подальших досліджень із більшими розмірами вибірки, що відображають більш інклюзивну популяцію.

Висновки:

1. Розвиток ДН при ЦД 2 типу супроводжується вірогідним зростанням концентрації копептину в сироватці крові у порівнянні з контролем та з хворими на ЦД без ознак нефропатії.
2. В групі хворих на ЦД 2 типу виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок вмісту копептину з рівнем креатиніну сироватки крові.
3. У хворих на ДН з високими рівнями копептину в сироватці крові спостерігались більш суттєві порушення показників обміну глюкози у порівнянні з пацієнтами з нормальними значеннями даного фактору.

4. Отримані дані вказують на те, що рівень копептину певною мірою відображає функціональний стан нирок та може розглядатись в якості діагностичного маркера ниркових та метаболічних порушень при ЦД 2 типу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:
А.О. Несен – концепція та дизайн дослідження;
П.С. Семенових – вступ, формулювання висновків, оформлення тексту роботи;
К.О. Савічева – аналіз отриманих даних, оформлення тексту роботи;
В.Ю. Гальчінська – визначення вмісту копептину в сироватці крові.

Література (References):

1. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. International Diabetes Federation. 2019. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en>.
2. *Alicic R Z, Rooney M T, Tuttle K R.* Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;12(12):2032-45. doi:10.2215/CJN.11491116.
3. *Evans P D, Taal M W.* Epidemiology and causes of chronic kidney disease. *Medicine.* 2015;43(8):450-3. doi.org/10.1016/j.mpmed.2015.05.005.
4. *Topchii I, Semenovykh P, Shcherban T, Galchinska V, Savicheva K.* Serum Klotho protein level in type 2 diabetic patients depending on the renal function. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2020;3(67):60-66. doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.08.
5. *Bardoux P, Bruneval P, Heudes D, Bouby N, Bankir L.* Diabetes-induced albuminuria: role of antidiuretic hormone as revealed by chronic V2 receptor antagonism in rats. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003;18(9):1755-63. doi: 10.1093/ndt/gfg277. PMID: 12937221.
6. *Bankir L, Bardoux P, Ahloulay M.* Vasopressin and diabetes mellitus. *Nephron.* 2001;87:8-18. doi: 10.1159/000045879.
7. *Bolignano D, Zoccali C.* Vasopressin beyond water: implications for renal diseases. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010;19:499-504. doi: 10.1097/MNH.0b013e32833d35cf.
8. *Hiroshima M, Fujiwara Y, Nakamura K, Aoyagi T, Mizutani R, Sanbe A, et al.* Altered lipid metabolism in vasopressin V1B receptor-deficient mice. *Eur J Pharmacol.* 2009;602(2-3):455-61. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.11.043.
9. *Filep J, Rosenkranz B.* Mechanism of vasopressin-induced platelet aggregation. *Thromb. Res.* 1987;45:7-15. doi:10.1016/0049-3848(87)90252-0.
10. *Kaufmann JE, Oksche A, Wollheim CB, Gnther G, Rosenthal W, Vischer UM.* Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and cAMP. *J. Clin. Invest.* 2000;106:107-16. doi: 10.1172/JCI9516.
11. *Spatz M, Stanimirovic D, Bacic F, Uematsu S, McCarron RM.* Vasoconstrictive peptides induce endothelin-1 and prostanoids in human cerebrovascular endothelium. *Am. J. Physiol.* 1994;266:654-60. doi:10.1152/ajpcell.1994.266.3.C654.
12. *Enh rning S, Wang T J, Nilsson P M, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, et al.* Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation.* 2010;121(19): 2102-8. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909663.
13. *Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, Bergmann A, Struck J, Mosley TH, et al.* Plasma carboxy-terminal proavopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(7):2558-64. doi: 10.1210/jc.2008-2278.
14. *Schill F, Timpka S, Nilsson PM, Melander O, Enh rning S.* Copeptin as a predictive marker of incident heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):3180-8. doi:10.1002/ehf2.13439.
15. *Nakajima A, Lu Y, Kawano H, Horie S, Muto S.* Association of arginine vasopressin surrogate marker urinary copeptin with severity of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(6):1199-205. doi: 10.1007/s10157-015-1101-7.
16. *Wannamethee SG, Welsh P, Lennon L, Papacosta O, Whincup PH, Sattar N.* Copeptin and the risk of incident stroke, CHD and cardiovascular mortality in older men with and without diabetes: The British Regional Heart Study. *Diabetologia.* 2016;59(9):1904-1912. doi:10.1007/s00125-016-4011-7.
17. *Velho G, Ragot S, El Boustany R, et al.* Plasma copeptin, kidney disease, and risk for cardiovascular morbidity and mortality in two cohorts of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):110. doi:10.1186/s12933-018-0753-5.
18. *Enh rning S, Christensson A, Melander O.* Plasma copeptin as a predictor of kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(1):74-82. doi:10.1093/ndt/gfy017.
19. *Aoyagi T, Birumachi J, Hiroshima M, Fujiwara Y, Sanbe A, Yamauchi J, et al.* Alteration of glucose homeostasis in V1a vasopressin receptor-deficient mice. *Endocrinology.* 2007;148(5):2075-84. doi: 10.1210/en.2006-1315.

20. *Villela-Torres ML, Higareda-Mendoza AE, Gomez-Garcia A, Alvarez-Paredes AR, Garcia-Lopez E, Stenvinkel P, et al.* Copeptin Plasma Levels are Associated with Decline of Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Med Res.* 2018;49(1):36-43. doi: 10.1016/j.arcmed.2018.04.002.
21. *Zhu FX, Wu HL, Tu KS, Chen JX, Zhang M, Shi C.* Serum levels of copeptin are associated with type 2 diabetes and diabetic complications in Chinese population. *J Diabetes Complications.* 2016;30(8):1566-70. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.07.017.
22. *Melander O.* Vasopressin, from regulator to disease predictor for diabetes and cardiometabolic risk. *Ann. Nutr. Metab.* 2016;68(2):24-28. doi: 10.1159/000446201.
23. *Enh rning S, Sjgren M, Hedblad B, Nilsson PM, Struck J, Melander O.* Genetic vasopressin 1b receptor variance in overweight and diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(1):69-75. doi:10.1530/EJE-15-0781.
24. *Salomaa V, Havulinna A, Saarela O, Zeller T, Jousilahti P, Jula A, et al.* Thirty-one novel biomarkers as predictors for clinically incident diabetes. *PLoS One.* 2010;5(4):e10100. doi: 10.1371/journal.pone.0010100.
25. *Pikkemaat M, Melander O, Bengtsson Bostr m K.* Association between copeptin and declining glomerular filtration rate in people with newly diagnosed diabetes. The Skaraborg Diabetes Register. *J Diabetes Complications.* 2015;29(8):1062-5. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.07.006.