



# 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

I.O. Dudar<sup>1</sup>, V.M. Savchuk<sup>1,2</sup>, O.M. Loboda<sup>1</sup>, S.L. Dudar<sup>3</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.08

## Secondary hyperparathyroidism in diabetic kidney disease patients treated with hemodialysis

<sup>1</sup>SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>MNCE «Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis» Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

## Citation:

Dudar IO, Savchuk VM, Loboda OM, Dudar SL. Secondary hyperparathyroidism in diabetic kidney disease patients treated with hemodialysis. Ukr J Nephrol Dial. 2023;1(77):57-65. doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.08.

**Abstract.** *The aim of our work was to study the features of secondary hyperparathyroidism in diabetic kidney disease patients treated with hemodialysis.*

*Methods.* We performed a cross-sectional study of 163 hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Levels of parathyroid hormone (PTH), glycosylated hemoglobin (HbA1c), 25-hydroxyvitamin D (vitamin D 25-OH), cholesterol (C), triglycerides (TG), alkaline phosphatase (AL), C-reactive protein (CRP), and serum albumin were determined according to the presence of diabetic kidney disease. Triglyceride glucose index (TGI) was calculated. The correlations between the values of the studied indicators and the level of PTH were studied. The relationship between the TGI and the values of the studied indicators was evaluated

*Results.* The level of PTH was significantly lower in HD-treated patients with Diabetes Mellitus (DM) compared with those without DM ( $p < 0.05$ ). The level of AL, vitamin D 25-OH, and albumin was significantly lower in patients with DM, and CRP was higher than in patients without DM ( $p < 0.05$ ). The indicators of lipid metabolism were also significantly higher in patients with DM compared to patients without DM, namely the levels of cholesterol, TG, and calculated triglyceride-glucose index ( $p < 0.05$ ).

*A negative correlation between HbA1c and serum PTH levels ( $r = -0.1743$ ;  $p < 0.01$ ), between the concentration of vitamin D 25-OH and blood serum alkaline ( $r = -0.14$ ;  $p < 0.05$ ), and between the level of vitamin D 25-OH and HbA1c ( $r = -0.26$ ;  $p < 0.0001$ ) were found. The calculated triglyceride-glucose index was negatively correlated with levels of serum albumin ( $r = -0.220$ ), vitamin D 25-OH ( $r = -0.236$ ), and PTH ( $r = -0.184$ ), and had a positive correlation with indicators of alkaline phosphatase ( $r = 0.176$ ), CRP ( $r = 0.292$ ), and HbA1c ( $r = 0.569$ ).*

*Conclusions.* The level of PTH is lower in patients with diabetes, which is probably due to the suppressive effect of blood glucose on its level.

*The observed correlations between vitamin D level and PTH level 25-OH and HbA1c, alkaline phosphatase, and triglyceride-glucose index may indicate the negative effects of glycation products on bone metabolism and the progression of atherosclerosis.*

**Key words:** secondary hyperparathyroidism, hemodialysis, parathyroid hormone, glycosylated hemoglobin, triglyceride-glucose index

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

© I.O. Dudar, V.M. Savchuk, O.M. Loboda, S.L. Dudar, 2023.

Correspondence should be addressed to Olena Loboda: [doctor\\_yelena@ukr.net](mailto:doctor_yelena@ukr.net)

## Article history:

Received December 28, 2022

Received in revised form

January 16, 2023

Accepted January 18, 2023



© Дудар І. О., Савчук В. М., Лобода О. М., Дудар С. Л.

УДК 616.61-085.38-073.27:616.44]-085

І.О. Дудар<sup>1</sup>, В.М. Савчук<sup>1,2</sup>, О.М. Лобода<sup>1</sup>, С.Л. Дудар<sup>3</sup>

## Вторинний гіперпаратиреоз у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок, які лікуються гемодіалізом

<sup>1</sup>ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

<sup>2</sup>КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу»

<sup>3</sup>Національний інститут охорони здоров'я України ім П.Л.Шупика, Київ, Україна.

**Резюме.** Метою нашої роботи було вивчити особливості ВГПТ у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок, які лікуються методом гемодіалізу.

**Методи.** Ми провели поперечне (одномоментне) дослідження. До дослідження були залучені 263 гемодіалізних пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом. У всіх хворих визначали рівні паратгормону (ПТГ), глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), 25-гідроксिवітаміну Д (вітамін Д 25-ОН), холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), лужної фосфатази (ЛФ), С-реактивного білку (СРБ), альбуміну сироватки крові, розраховувався тригліцерид-глюкозний індекс (ТГІ). Проведений аналіз кореляційних зв'язків між рівнями досліджуваних показників та рівнем ПТГ. Було оцінено зв'язок ТГІ з рівнями оцінюваних показників.

**Результати.** У пацієнтів, які лікуються ГД з ДХН порівняно з хворими без діабету рівень ПТГ був достовірно нижчим. Рівень ЛФ, вітаміну Д 25-ОН, альбуміну були достовірно нижчими у пацієнтів з ДХН, а СРБ вищим ніж у хворих без діабету ( $p < 0,05$ ).

Показники ліпідного обміну були достовірно вищими у пацієнтів з ДХН порівняно з пацієнтами без ЦД, а саме рівень ХС, ТГ, розрахунковий тригліцерид-глюкозний індекс.

Виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем HbA1c та ПТГ сироватки крові ( $r = -0,1743$ ;  $p < 0,01$ ), між концентрацією вітаміну Д 25-ОН та ЛФ сироватки крові у пацієнтів на ГД ( $r = -0,14$ ;  $p < 0,05$ ), між рівнем вітаміну Д 25-ОН та HbA1c сироватки крові ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,0001$ ). Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ЛФ та сироватковим ПТГ ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,0001$ ).

ТГІ мав негативний кореляційний зв'язок з рівнями сироваткового альбуміну ( $r = -0,220$ ), вітаміну Д 25-ОН ( $r = -0,236$ ), ПТГ ( $r = -0,184$ ) та позитивний кореляційний між показниками ЛФ ( $r = 0,176$ ), СРБ ( $r = 0,292$ ) та HbA1c ( $r = 0,569$ ).

**Висновки.** Рівень ПТГ нижчий у пацієнтів з ДХН, що ймовірно обумовлено пригнічуючим впливом глюкози крові на його рівень.

Виявлені кореляційні зв'язки між рівнем ПТГ та вітаміну Д 25-ОН та HbA1c, ЛФ, ТГІ можуть свідчити про негативний вплив продуктів глікозування на кістковий обмін та прогресування атеросклерозу.

**Ключові слова:** вторинний гіперпаратиреоз, гемодіаліз, паратиреоїдний гормон, глікозильований гемоглобін, тригліцерид-глюкозний індекс.

**Вступ.** Вторинний гіперпаратиреоз (ВГПТ) є поширеним і серйозним ускладненням хронічної хвороби нирок (ХНН) у пацієнтів на діалізі, який проявляється гіперплазією парацистовидних залоз, спричиненою порушенням метаболізму кальцію та фосфору, резистентністю до вітаміну Д, які приводять до деформації, перебудови кісток, переломів, остеоартралгій, серцево-судинної та тканинної кальцифікації, що сприяє прогресування атеросклерозу, виникненню серцево-судинних ускладнень та зниження якості життя пацієнтів з ХНН [1, 2]. З іншого боку, ХНН підвищує ризик атеросклеротичної хвороби коронарних судин на 87%. Причини підвищеного ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) пов'язані

з ХНН-асоційованими мінерально-кістковими розладами (ХХН-МКР) [2]. Три нові СС фактори ризику були ідентифіковані в рамках ХХН-МКР, а саме гіперфосфатемія, кальцифікація судин і підвищення рівня фактора росту фіброblastів-23 (ФРФ-23) [2, 3].

Відомо, що для цукрового діабету (ЦД) характерні апластичні розлади або розлади кісткової тканини з низьким оборотом, які супроводжуються зниженням кісткової щільності та ведуть до підвищення ризику розвитку переломів [4]. Окрім того, для пацієнтів з ЦД характерний більш ранній швидко прогресуючий перебіг атеросклеротичних бляшок з великою кількістю фіброзної тканини та схильністю до розривів на фоні процесів хронічного запалення [5, 6].

Отже, виявлення та вчасна корекція показників, які впливають на перебіг ВГПТ та прогресування атеросклерозу у пацієнтів з ХНН на ГД представляє клінічний інтерес.

Олена Лобода

doctor\_yelena@ukr.net

Тому метою нашої роботи було вивчити особливості ВГПТ у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок (ДХН), які лікуються методом гемодіалізу.

**Матеріал та методи.** Ми провели поперечне (одномоментне) дослідження. Дослідження було виконано в рамках НДР «Вивчити патогенетичні механізми формування коморбідності у хворих на ХХН ВД стадії», державний реєстраційний номер: 0119U000001.

До дослідження були залучені 263 пацієнтів, які лікувались в КНП «КМЦНтаД», який є клінічною базою відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Критеріями включення хворих у дослідження були: вік понад 18 років, лікування НЗТ (нирково-замісною терапією) більше 3-х місяців, наявність постійного судинного доступу,  $Kt/V > 1,2$ ; лікування ГД 3 рази на тиждень не менше 4 год, інформована згода хворого прийняти участь у дослідженні. Критеріями виключення з дослідження вважались: попередня паратиреоїдектомія та стани, які характеризуються високим рівнем запалення, а саме: гемодіаліз із тимчасовим центральним венозним катетером, новоутворення, активна інфекція, яка спричинила госпіталізацію за 15 днів до забору крові, активний гепатит В або С; відмова пацієнта.

Кожному діалізованому хворому в КНП «КМЦНтаД» щомісяця визначався стандартний біохімічний профіль, який включає сечовину, креатинін сироватки крові; сироваткові рівні загального білку, альбуміну, калію, кальцію, фосфату, гемоглобіну, білірубину, АЛТ, АСТ, лужної фосфатази (ЛФ), глюкози. Кожні 3 міс. визначався паратгормон, феритин та % насичення трансферину (НСТ), ліпідний профіль.

Додаткового до стандартних методів дослідження у всіх хворих визначали рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), вітаміну Д 25-ОН, холестерину, тригліцеридів, С-реактивного білку (СРБ), розраховувався тригліцерид-глюкозний індекс (ТГІ). ТГІ – це простий та доступний опосередкований маркер для виявлення інсулінорезистентності та високого ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань придатний для скринінгового застосування. Згідно з дослідженням Salazar et al. порогова резистентність до інсуліну встановлюється за значенням індексу  $TGI=4,49$ , з чутливістю 82,6% і специфічністю 82,1% ( $AUC=0,889$ , 95% ДІ: 0,854-0,924). Суб'єкти з індексом 4,49 або вище, швидше за все, страждають від

резистентності до інсуліну. ТГІ розраховується за наступною формулою:

$$TGI = \frac{\text{тригліцериди натщесерце (mg / dl)} \times \text{глюкоза натщесерце (mg / dl)}}{2}$$

<https://www.mdapp.co/tyg-index-calculator-359/> [7].

Залежно від наявності чи відсутності ДХН хворі були розподілені на 2 групи: 1 – хворі без цукрового діабету та 2 – хворі з ДХН. Загальна характеристика пацієнтів та лабораторні показники, що визначалися, подана в таблиці 1.

Матеріали дослідження статистично проаналізовані. Використані методи параметричного і непараметричного аналізу. Накопичення, коригування, систематизація вихідної інформації і візуалізація отриманих результатів здійснювалися в електронних таблицях Microsoft Office Excel 2016. Статистичний аналіз проводився з використанням програми STATISTICA 12 (розробник – StatSoft. Inc). Кількісні показники оцінювалися на предмет відповідності нормальному розподілу, для цього використовувався критерій Колмогорова-Смирнова. Оскільки розподіл основної частини параметрів був відмінним від нормального, сукупності кількісних показників описувалися за допомогою значень медіани (Me) і нижнього і верхнього кватилей (Q1; Q3). Номінальні дані описувалися із зазначенням абсолютних значень і процентних часток. Для міжгрупового порівняння кількісних даних двох незалежних виборок статистичну значущість різниці встановлювали за допомогою U-тесту за методом Манна-Уїтні. Встановлювали наявність чи відсутність зв'язку між досліджуваними показниками за допомогою кореляційного аналізу і визначали коефіцієнт (r) кореляції Пірсона для показників, що відносяться до інтервальної або номінальної шкали, або ранговий коефіцієнт (r) кореляції за Спірменом, якщо хоча б один з двох показників відносився до порядкової шкали чи не був нормально розподілений. Достовірність кореляційного зв'язку визначали за показником достовірності коефіцієнту кореляції. Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значимості  $p < 0,05$ .

Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень.

**Результати роботи.** Клініко-лабораторна характеристика залучених до дослідження пацієнтів представлена у таблиці 1.

Таблиця 1

#### Клініко-лабораторна характеристика досліджуваних хворих

Показник	Хворі без діабету (n=207)	ДХН (n=56)	p
Вік, роки	61 [41; 65,5]	54 [44; 64]	0,2283
Стать (жінки, n/%)	81/38,2%	17/30,3%	0,2283
Тривалість ГД, міс.	41,5[27; 66]	42 [37; 54,5]	0,16722

Продовження таблиці 1

Показник	Хворі без діабету (n=207)	ДХН (n=56)	p
Кальцій, ммоль/л	2,2 [2,0; 2,4]	2,2 [2,0; 2,31]	0,99696
Фосфор, ммоль/л	1,81 [1,39; 2,26]	1,81 [1,35; 2,26]	0,93138
ПТГ, пг/мл	474 [214; 864]	256 [120; 444]	0,00059*
Лужна фосфатаза, ОД/л	116 [87; 149]	132 [113; 156]	0,00439*
Феритин, мкг/л	213 [59,3; 353]	333 [129; 467]	0,005*
%НСТ	25 [18; 34]	24 [20; 35]	0,70265
Вітамін Д 25-ОН, нмоль/л	30,55 [20,6; 39,9]	21,8 [13,3; 33,4]	0,00073*
Холестерин, ммоль/л	5,0 [4,5; 5,5]	6,3 [5,95; 6,7]	0,00001*
ТГ, ммоль/л	1,66 [1,47; 1,85]	2,19 [1,97; 2,52]	0,00001*
Сечовина, ммоль/л	19 [15,1; 23,9]	20,9 [15,8; 29,3]	0,05348*
Креатинін, мкмоль/л	716 [559; 871]	648 [518; 798]	0,10292
HbA <sub>1c</sub> , %	4,8 [4,5; 5,2]	7,1 [6,6; 7,65]	0,00001*
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,6; 5,77]	8,01 [6,54; 10,8]	0,00001*
СРБ, мг/мл	2,7 [1,7; 3,9]	5,0 [3,3; 6,1]	0,00001*
Гемоглобін, г/л	98 [86; 111]	90,5 [83; 110]	0,10044
Сироватковий альбумін, г/л	38,5 [35,7; 41,1]	36,2 [33,7; 38,2]	0,000206*
Загальний білок, г/л	67 [63,1; 71,3]	66,3 [62; 72,6]	0,4644
Тригліцерид-глюкозний індекс	4,76 [4,68; 4,83]	5,13 [5,02; 5,28]	0,00001*

Примітка \*p&lt;0,05 – достовірно значуща відмінність

Встановлено, що рівень ПТГ у пацієнтів з ДХН був достовірно нижчим порівняно з пацієнтами без діабету у пацієнтів, які лікуються ГД: 256 [120; 444] проти 474 [214; 864] пг/мл (p<0,005), що співпадає з даними багатьох досліджень [4, 8].

ЛФ перевищувала норму у 60,7% (n=34) пацієнтів з ЦД на відміну від пацієнтів без діабету 31,4% (n=65). Недостатність вітаміну Д 25 (ОН) оцінена на рівні <50 нмоль/л була виявлена у 91% (n=51) серед пацієнтів з ЦД, з них важкий дефіцит вітаміну Д <25 нмоль/л був у 51,7% (n=29) пацієн-

тів, а серед пацієнтів без діабету недостатність вітаміну Д 25 (ОН) визначалась у 92% (n=192) пацієнтів, з них важкий дефіцит вітаміну Д у 33,3% (n=69) пацієнтів. Отримані дані співставні з джерелами літератури [9, 10].

Підвищений ТГІ був у 100% (n=56) пацієнтів з ЦД, 10% (n=20) у пацієнтів без діабету, що може бути прогностичним фактором високого ризику КВЗ [7].

Кореляційні зв'язки тригліцерид-глюкозного індексу подані при умові p<0,05 у табл. 2.

Таблиця 2

### Кореляційні зв'язки тригліцерид-глюкозного індексу з клініко-лабораторними показниками у діалітичних пацієнтів

Показник	Достовірний зв'язок (r), p<0,05	Недостовірний зв'язок (r), p>0,05
Стать	-	-0,102
Вік, роки	-	0,048
Тривалість ГД, міс.	-	0,010
Hb, г/л	-	-0,108
Загальний білок, г/л	-	-0,013
Альбумін, г/л	-0,227	-
Креатинін, мкмоль/л	-	-0,067
Сечовина, ммоль/л	-	0,019
Кальцій, ммоль/л	-	0,030
Фосфор, ммоль/л	-	0,095

Продовження таблиці 2

Показник	Достовірний зв'язок (r), p<0,05	Недостовірний зв'язок (r), p>0,05
Феритин, мкг/л	0,170	-
%HCT	-	-0,09
ПТГ, пг/мл	-0,184	-
Холестерин, ммоль/л	0,570	-
Лужна фосфатаза, ОД/л	0,176	-
СРБ, мг/мл	0,292	-
HbA <sub>1c</sub> , %	0,569	-
Вітамін Д 25-ОН, нмоль/л	-0,236	-

Виявлений негативний кореляційний зв'язок між концентрацією HbA<sub>1c</sub> та ПТГ сироватки крові (рис. 1).

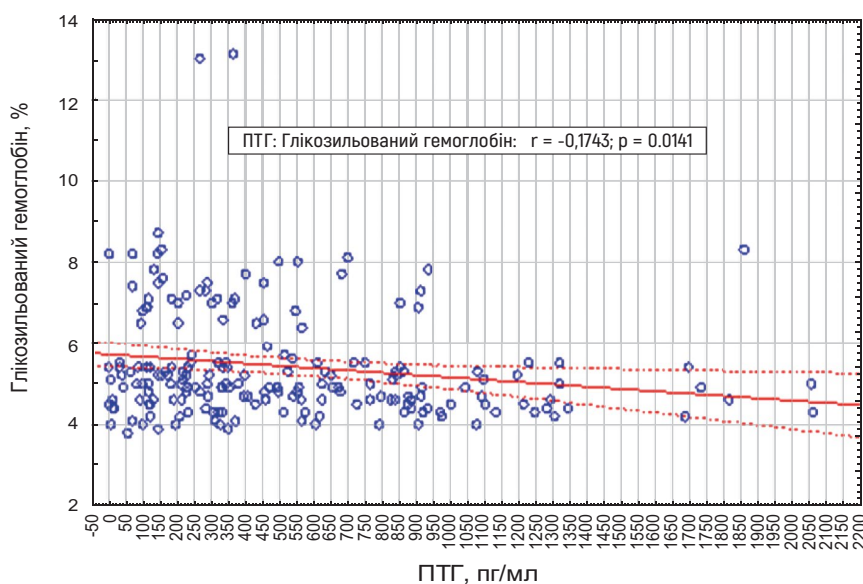


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між рівнем HbA<sub>1c</sub> та ПТГ сироватки крові у гемодіалітичних пацієнтів.

При проведенні кореляційного аналізу було встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ЛФ та ПТГ сироватки крові (рис. 2).

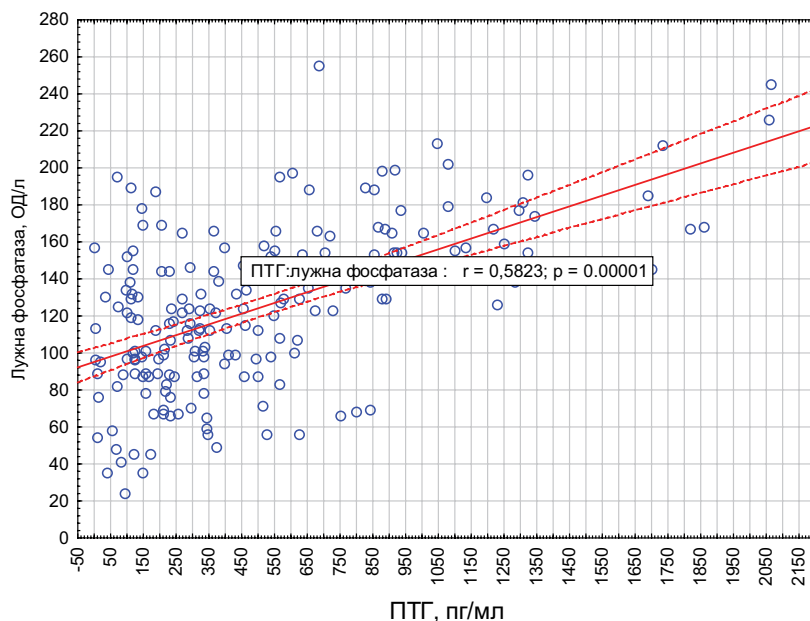


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між рівнем ЛФ та сироватковим ПТГ.

Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією віт Д 25-ОН, ЛФ (рис. 3) та HbA1c сироватки крові (рис. 4).

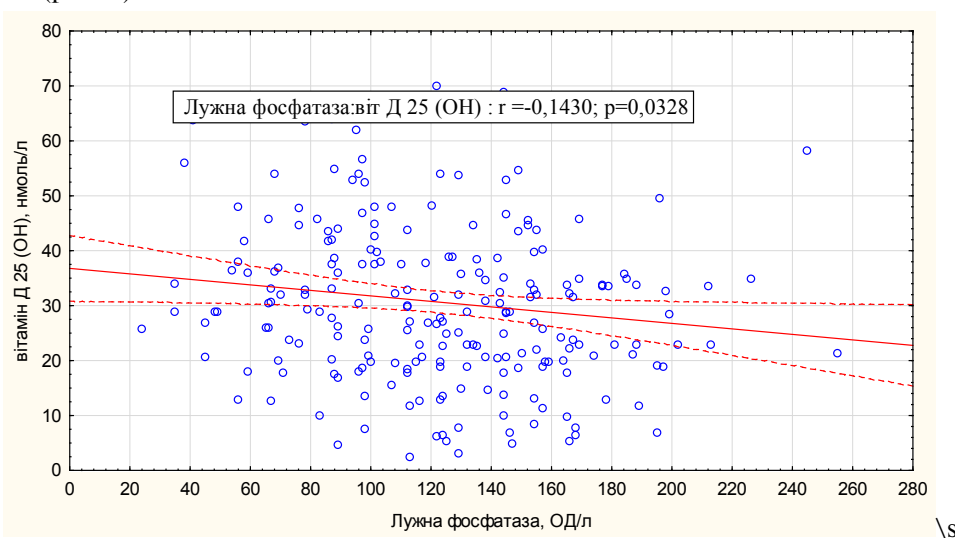


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між концентрацією вітаміну Д 25-ОН та ЛФ сироватки крові у пацієнтів на ГД.

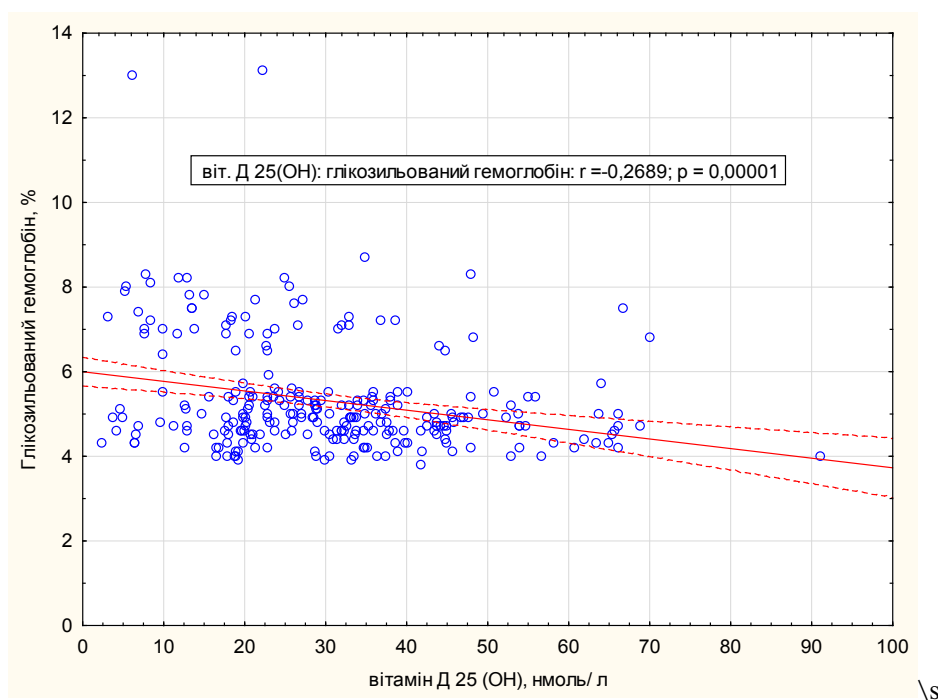


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між концентрацією вітаміну Д 25-ОН та HbA1c сироватки крові у пацієнтів на ГД.

**Обговорення.** ВГПТ є поширеним і серйозним ускладненням ХНН у пацієнтів на діалізі, пов'язаний з підвищеною частотою переломів, кардіоваскулярних захворювань та розвитком серцево-судинної недостатності, а також корелює з формуванням резистентності до терапії еритропоетином при лікуванні анемії [1, 2]. ХНН легкого та середнього ступеня тяжкості підвищує ризик атеросклеротичної хвороби коронарних судин на 87%. Однією з причин підвищеного ризику розвитку серцево-судинних захворювань є ХХН-МКР. Три нові СС фактори ризику були ідентифіковані в рамках ХХН-МКР, а саме гіперфосфатемія, кальцифікація судин і підвищення рівня ФРФ-23 [2, 3]. Незважаючи на те, що відомо багато факторів

прогресування атеросклерозу, таких як високий рівень фосфору, ЛФ в сироватці крові, гіперліпідемія, анемія ВГПТ залишається вагомим предиктором кальцифікації коронарних артерій та інших периферичних судин, які приводять до СС подій та сприяють прогресуванню серцевої недостатності у пацієнтів із ХХН ВД стадії [3, 5, 6]. Окрім того, відомо, що підвищений рівень ПТГ при ВГПТ активує симпатичну нервову систему і ендотеліальний стрес. ВГПТ безпосередньо пов'язаний із рівнем сироваткової ЛФ, яка виступає предиктором кальцифікації коронарних артерій у пацієнтів із ХХН, які лікуються ГД [11]. Припускають, що високий рівень ПТГ має прямий токсичний вплив на еритроїдні клітини кісткового мозку, посилює гемоліз

еритроцитів або опосередковано сприяє фіброзу кісткового мозку. Ця теорія підтверджується зменшенням анемії та зменшенням фіброзу кісткового мозку після паратиреоїдектомії. В свою чергу гіперфосфатемія є фактором ризику ССЗ у пацієнтів із ХХН. В експериментальній моделі гіперфосфатемія сприяла атеросклерозу шляхом активації білка-2, який зв'язує регуляторний елемент стеролу, що контролює гомеостаз холестерину (ХС). Ще у 1998 році Block et al. показали, що гіперфосфатемія та високий вміст кальцію фосфору незалежно пов'язані зі смертністю у пацієнтів на діалізі [12]. Для пацієнтів з ЦД характерний високий ризик ССЗ та смертності, як результат раннього швидко прогресуючого атеросклерозу на фоні гіперліпідемії з формуванням атеросклеротичних бляшок з великою кількістю фіброзної тканини та схильністю до розривів на фоні процесів хронічного запалення [6, 7, 13]. Відомо, що при ЦД є захисний ефект від скелетних проявів ВГПТ, оскільки у цих хворих рівень ПТГ значно нижчий, ніж у пацієнтів без діабету [4, 8]. Однак низькі рівні ПТГ у сироватці крові пригнічують швидкість утворення кісткової тканини та призводять до ниркової остеодистрофії, яка характеризується апластичним розладом або розладом кісткової тканини з низьким оборотом [4]. Повідомляється, що висока концентрація глюкози в сироватці крові пригнічує секрецію ПТГ в культивованих бичачих паразитовидних клітинах *in vitro* [8]. Також повідомляється, що концентрація глюкози в сироватці крові обернено корелює з рівнем ПТГ у сироватці хворих на ЦД із ХХН [1]. У хворих на ЦД без ниркової недостатності обмін кісткової тканини пригнічений, оскільки утворення кісткової тканини знижене через низький рівень остеокальцину відповідно до їх глікемічного контролю. З іншого боку, у хворих з ХХН-V стадії, коли пацієнти з ДХН потребують лікування гемодіалізом сироваткові рівні ПТГ значно нижчі порівняно з тими, хто не має діабету [1, 4, 8]. Таким чином, ниркова остеодистрофія з апластичними або низькообмінними порушеннями кісткової тканини, яка є найбільш характерною для хворих на гемодіалізі з цукровим діабетом, спричинена як порушенням секреції ПТГ, так і зниженням кісткоутворення [4, 8]. Було продемонстровано, що підвищення секреції ПТГ у відповідь на низьку концентрацію кальцію в сироватці крові пригнічується кінцевими продуктами глікозування [8]. Крім того, було також показано, що кінцеві продукти глікозування пригнічують синтез остеокальцину у відповідь на 1,25 (ОН) вітамін D3 у культивованих остеобластах людини, які, як було доведено, мають рецептори до кінцевих продуктів глікозування [1]. Таким чином, пацієнти з діабетом, які перебувають на ГД з високим рівнем кінцевих продуктів глікозування у сироватці крові, страждають від розладів кісткової тканини з низьким оборотом, спричинених як порушенням секреції ПТГ, так і зниженням кісткоутворення.

Відомо, що у пацієнтів, які лікуються ГД, спостерігаються зміни в метаболізмі ліпопротеїдів, які призводять до розвитку дисліпідемії. Порушення ліпідів здебільшого спричинені дисрегуляцією метаболізму ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і багатих на ТГ ліпопротеїнів. Знижена регуляція експресії кількох генів разом зі змінами складу ліпопротеїнових частинок і прямим інгібуючим ефектом різних уремічних «токсинів» на ферменти, що беруть участь у метаболізмі ліпідів, є найважливішими патофізіологічними механізмами, що лежать в основі розвитку гіпертригліцеридемії [6, 12]. Рівні ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) зазвичай не підвищені. Кілька механізмів, які працюють узгоджено, можуть лежати в основі зниження рівня ЛПВЩ, що зазвичай вказує на порушення зворотного транспорту холестерину. Зокрема, порушується дозрівання ЛПВЩ і змінюється його склад. Таким чином, у пацієнтів з уремією спостерігаються знижені рівні аполіпопротеїнів АІ і АІІ, знижена активність лецитин-холестерин-ацилтрансферази, а також підвищена активність білка-переносника ефіру ХС, який полегшує перенесення ефірів холестерину з ЛПВЩ до багатих ТГ ліпопротеїнів, таким чином зменшуючи концентрацію ЛПВЩ [6].

Вітамін D має плейотропну дію на імунну, серцево-судинну та неврологічну системи, а також протипухлинну активність. Позаниркові органи мають ферментативну здатність перетворювати 25(ОН)D в 1,25(ОН)D. Пацієнти із ХХН >80% мають низькі рівні 25(ОН)D у сироватці крові [9, 10]. Спостережені дослідження повідомляли про прогресуюче погіршення дефіциту вітаміну D від ІІ до 5V D стадії [20]. Однак у перехресному дослідженні Guesseous et al. повідомили, що дефіцит вітаміну D однаково спостерігається як у пацієнтів із ХХН, так і в загальній популяції. Наше дослідження показало, що більшість наших пацієнтів на ГД (74,3%) мали дефіцит вітаміну D. Поряд із відомим впливом вітаміну D на гомеостаз кальцію і кістковий метаболізм деякі дослідження виявили зв'язок між дефіцитом вітаміну D і метаболічними порушеннями, у тому числі абдомінальним ожирінням, інсулінорезистентністю (ІР), дисліпідемією і артеріальною гіпертензією з подальшим ризиком розвитку ССЗ та ЦД ІІ типу [14]. У дослідженні Nigwekar та ін. (2012) показано, що дефіцит вітаміну D нижче 30 нг/мл констатовано у 71% хворих на ХХН ІІІ ст., 84% при ХХН ІV ст. та 89% при ХХН V ст. З багатьох причин пацієнти з ХХН часто стикаються з дефіцитом як неактивного вітаміну D (кальцидіол або 25-гідроксивітамін), так і активного вітаміну D (кальцитріол або 1,25-дигідроксивітамін D). Це може бути викликано порушенням синтезу вітаміну D у шкірі, дієтичними обмеженнями, зниженням доступності попередників 25-гідроксивітаміну D холекальциферолу/ергокальциферолу. Крім того, ХХН пригнічує 1 $\alpha$ -гідроксилазу CYP27B1, яка каталізує активацію

25-гідроксивітаміну Д, порушується біосинтез вітаміну Д, а протеїнурія та уремія сприяють втраті білків, що зв'язують вітамін Д [15].

Тригліцерид-глюкозний індекс є простим та доступним опосередкований маркер для виявлення інсулінорезистентності та високого ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань придатний для скринінгового застосування [7].

Протягом останніх років проводилися вивчення механізмів розвитку кальцифікації судин у пацієнтів із ХХН. Відомо, що кальцифікація інтими, спричинена ХХН, сприяє кальцифікації атеросклерозної бляшки через збільшення остеокластів у неоінтимальному шарі. Цей тип кальцифікації спочатку відбувається в дрібних м'язових і мезенхімальних клітинах. Кальцифікація середнього судинного шару корелює зі змінами в клітинах судин гладких м'язів хрящів і кісток [2, 6, 8, 12].

Наявні знання ще не привели до розробки надійних терапевтичних заходів для попередження виникнення таких розладів.

В нашій роботі ми вивчили особливості ВГПТ у гемодіалізних пацієнтів з ДХН.

Рівень ПТГ у пацієнтів з ДХН був достовірно нижчим порівняно з пацієнтами без діабету, що співпадає з даними багатьох досліджень.

Нами було показано, що пацієнти з ДХН на відміну від пацієнтів без діабету мали достовірно нижчий рівень 25-гідроксивітаміну Д та вищий рівень ЛФ. Разом з тим за рівнем кальцію та фосфору достовірних відмінностей не виявлено.

Показники ліпідного обміну були достовірно вищими у пацієнтів з ДХН порівняно з пацієнтами без ЦД, а саме рівень холестерину та ТГ. ТГ перевищував рівень 4,49 у 100% пацієнтів з ЦД та 10% без ЦД, що розцінювалось, як резистентність до інсуліну з одного боку, а з іншого як показник прогресування атеросклерозу з високим ризиком розвитку КВЗ та серцево-судинних подій. Розрахунковий ТГ достовірно вищим був у пацієнтів з ДХН порівняно з хворими без діабету. Отримані дані можуть вказувати на високий ризик розвитку атеросклерозу та серцевої недостатності та високу імовірність виникнення розладів кісткової тканини з низьким оборотом у пацієнтів з ДХН.

У нашому дослідженні був виявлений негативний кореляційний зв'язок між рівнем HbA1c та ПТГ сироватки крові ( $r=-0,1743$ ;  $p<0,01$ ), що можливо свідчить про пригнічуючий вплив глюкози на кісткоутворення. Результати корелюють з даними літературних джерел [4, 8].

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ЛФ та сироватковим ПТГ ( $r=0,58$ ;  $p<0,0001$ ), негативний кореляційний зв'язок між концентрацією вітаміну Д 25-ОН та ЛФ сироватки крові у пацієнтів на ГД ( $r=0,14$ ;  $p<0,05$ ), що може свідчити про роль ЛФ в прогресуванні атеросклерозу та в перебудові кістки. Виявлено негативний кореляційний зв'язок між концентрацією

цією вітамін Д 25-ОН та HbA1c в сироватці крові ( $r=-0,26$ ;  $p<0,00001$ ), що імовірно обумовлено з одного боку участю, що не виключає негативний вплив продуктів деградації глюкози на метаболізм вітаміну Д.

При вивченні зв'язків ТГ при ( $p<0,05$ ), виявлено негативну кореляцію між рівнями сироваткового альбуміну ( $r=-0,223$ ), вітаміну Д 25-ОН ( $r=-0,236$ ), ПТГ ( $r=-0,180$ ) та позитивну кореляцію з рівнями холестерину ( $r=0,560$ ), HbA1c ( $r=0,569$ ), феритину ( $r=0,16$ ), лужної фосфатази ( $r=0,176$ ), СРБ ( $r=0,292$ ), тобто можна припустити, що підвищений ТГ вірогідно відображає наявне хронічне запалення, прогресуюче пошкодження стінки судин атеросклерозом, IP та сприяє змінам кісткової тканини при ВГПТ на фоні ХХН VD стадії у пацієнтів на ГД.

Не виявлено достовірного зв'язку зі статтю, віком, тривалістю ГД, рівнем гемоглобіну, кальцію, фосфору.

Наше дослідження має певні обмеження: це одноцентрове дослідження, мала кількість хворих в досліджуваних підгрупах. Також в нашому дослідженні ми не вивчали та не враховували можливий ефект лікарських засобів, які впливають на фосфор-кальцієвий обмін (кальциміметики, активні метаболіти вітаміну Д, фосфатбіндери тощо).

#### Висновки:

1. Для ГД пацієнтів з ДХН та ВГПТ характерні нижчі рівні ПТГ порівняно з пацієнтами без діабету.
2. У пацієнтів з ДХН достовірно нижчий рівень 25-гідроксивітаміну Д та вищий рівень ЛФ.
3. Виявлений негативний кореляційний зв'язок між рівнем HbA1c та ПТГ сироватки крові ( $r=-0,1743$ ;  $p<0,01$ ), між рівнем вітаміну Д 25-ОН та ЛФ сироватки крові у пацієнтів на ГД ( $r=-0,14$ ;  $p<0,05$ ) та позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ЛФ та сироватковим ПТГ ( $r=0,58$ ;  $p<0,0001$ ).
4. ТГ достовірно вищий у пацієнтів з ДХН та перевищує встановлену межу в 100% пацієнтів з ЦД на відміну від пацієнтів без ЦД.
5. Виявлений негативний кореляційний зв'язок між концентрацією ТГ та ПТГ сироватки крові ( $r=-0,18$ ;  $p<0,05$ ), вітаміну Д 25-ОН ( $r=-0,236$ ;  $p<0,05$ ), позитивний зв'язок з рівнем лужної фосфатази ( $r=0,176$ ,  $p<0,05$ ), СРБ ( $r=0,292$ ,  $p<0,05$ ) у даної когорти хворих.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Кошти держбюджету для фінансування НДР «Вивчити патогенетичні механізми формування коморбідності у хворих на ХХН VD стадії», державний реєстраційний номер: 0119U000001.

**Внесок кожного автора**

**Дудар І.О.:** концепція та дизайн дослідження, інтерпретація та узагальнення клінічних і біохімічних результатів, написання статті;

**Лобода О.М., Савчук В.М.:** обстеження пацієнтів, збір та аналіз клінічних даних, забір біоло-

гічного матеріалу, формування бази даних, аналіз літературних джерел, статистичний аналіз отриманих результатів;

**Дудар С.Л.:** обстеження та ведення хворих, які потребували супроводу травматолога-ортопеда, аналіз літературних джерел.

**Література (References):**

1. *Muhetaer G, Liu G, Zhang L, Jiang H.* Severe secondary hyperparathyroidism in a chronic kidney disease patient treated with Radiofrequency ablation: One case report. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:876692. doi: 10.3389/fmed.2022.876692.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2017;7(1):1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
3. *Habas. ESr, Eledrisi M, Khan F, Abdel-Naser Y Elzouki.* Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and Management. *Cureus*. 2021; 13(7): 1-10. doi: 10.7759/cureus.16388.
4. *Murakami R, Murakami S, Tsushima R, Ueda C, Mikami K, Takanori E, et al.* Glycaemic control and serum intact parathyroid hormone levels in diabetic patients on haemodialysis therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008 Jan; 23(1): 315–320. doi: 10.1093/ndt/gfm639.
5. *Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova V A, Alfieri V, Orekhov AN.* The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(5): 1835. doi: 10.3390/ijms21051835.
6. *Reiss AB, Miyawaki N, Moon J, Kasselmann LJ, Voloshyna I, D'Avino R J, De Leon J.* CKD, arterial calcification, atherosclerosis and bone health: Inter-relationships and controversies. *Atherosclerosis*. 2018; 278:49-59. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.046.
7. *Ding X, Wang X, Wu J, Zhang M, Cui M.* Triglyceride–glucose index and the incidence of atherosclerotic cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies. *Cardiovascular Diabetology*. 2021; 76 (20): 76. doi: 10.1186/s12933-021-01268-9.
8. *Inaba M, Nagasue K, Okuno S, Ueda M, Kumeda Y, Imanishi Y, et al.* Impaired secretion of parathyroid hormone, but not refractoriness of osteoblast, is a major mechanism of low bone turnover in hemodialyzed patients with diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis*. 2002 ;39(6):1261-9. doi: 10.1053/ajkd.2002.33400.
9. *Ali M, Ejaz A, Solangi SA, Junejo AM, Yaseen M, Iram H, et al.* Vitamin D Deficiency in End Stage Renal Disease Patients with Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *Cureus*. 2020;12(11):e11668. doi:10.7759/cureus.11668.
10. Restrepo Valencia CA, Aguirre Arango JV. Vitamin D (25(OH) D) in patients with chronic kidney disease stages 2-5. *Colomb Med (Cali)*. 2019; 50(1): 4930. doi: 10.25100/cm.v50i1.4444.
11. *Shantouf R, Csaba CP, Kim Y, Ahmadi N, Luna A, Luna C, et al.* Association of Serum Alkaline Phosphatase with Coronary Artery Calcification in Maintenance Hemodialysis Patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4(6): 1106–1114. doi: 10.2215/CJN.06091108.
12. *Okute Y, Shoji T, Shimomura N, Tsujimoto Y, Nagata Y, Uedono H, et al.* Serum phosphate as an independent factor associated with cholesterol metabolism in patients undergoing hemodialysis: a cross-sectional analysis of the DREAM cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2022;23: gfac222. doi: 10.1093/ndt/gfac222.
13. *Poznyak AV, Sadykhov NK, Kartuesov AG, Borisov E, Sukhorukov V, Orekhov A.* Atherosclerosis Specific Features in Chronic Kidney Disease (CKD). *Biomedicines*. 2020. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/9/2094>.
14. *Pokhrel S, Giri N, Pokhrel R, Pardhe B, Lamichhane A, Chaudhary A, et al.* Vitamin D deficiency and cardiovascular risk in type 2 diabetes population. *Open Life Sciences*. 2021 Feb; 16: 464–474. doi:10.1515/biol-2021-0050.
15. *Brandenburg V, Ketteler M.* Vitamin D and Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: A Critical Appraisal of the Past, Present, and the Future. *Nutrients*. 2022;14(15):3009. doi:10.3390/nu14153009.