biomedicines

Review

Valproate-Induced Metabolic Syndrome

Shnayder, N.A et al. Biomedicines 2023, 11, 1499

Hội chứng chuyển hóa do Valproate

Abstract: Valproic acid (VPA) and its salts (sodium calcium magnesium and orotic) are psychotropic drugs that are widely used in neurology and psychiatry. The long-term use of VPA increases the risk of developing adverse drug reactions (ADRs), among which metabolic syndrome (MetS) plays a special role. MetS belongs to a cluster of metabolic conditions such as abdominal obesity, high blood pressure, high blood glucose, high serum triglycerides, and low serum high-density lipoprotein. Valproate-induced MetS (VPA-MetS) is a common ADR that needs an updated multidisciplinary approach to its prevention and diagnosis. In this review, we consider the results of studies of blood (serum and plasma) and the urinary biomarkers of VPA-MetS. These metabolic biomarkers may provide the key to the development of a new multidisciplinary personalized strategy for the prevention and diagnosis of VPA-MetS in patients with neurological diseases, psychiatric disorders, and addiction diseases.

Keywords: valproic acid; metabolic syndrome; personalized approach; metabolomic; metabolome

Tóm tắt: Valproic acid (VPA) và muối của nó (natri canxi magie và orotic) là thuốc hướng thần được sử dụng rộng rãi trong thần kinh học và tâm thần học. Việc sử dụng VPA lâu dài làm tăng nguy cơ phát triển các phản ứng có hại của thuốc (ADR), trong đó hội chứng chuyển hóa (MetS) đóng một vai trò đặc biệt. MetS thuộc về một nhóm các tình trạng trao đổi chất như béo bụng, huyết áp cao, đường huyết cao, chất béo trung tính trong huyết thanh cao và lipoprotein mật độ cao trong huyết thanh thấp. MetS do Valproate gây ra (VPA-MetS) là một ADR phổ biến cần một phương pháp tiếp cận đa ngành được cập nhật để phòng ngừa và chẩn đoán. Trong bài đánh giá này, chúng tôi xem xét kết quả nghiên cứu về máu (huyết thanh và huyết tương) và các dấu ấn sinh học tiết niệu của VPA-MetS. Những dấu ấn sinh học trao đổi chất này có thể cung cấp chìa khóa để phát triển một chiến lược cá nhân hóa đa ngành mới để phòng ngừa và chẩn đoán VPA-MetS ở những bệnh nhân mắc bệnh thần kinh, rối loạn tâm thần và bệnh nghiện.

Từ khóa: axit valproic; hội chứng chuyển hóa; cách tiếp cận cá nhân hóa; trao đổi chất; chất chuyển hóa

1. Introduction

Metabolic syndrome (MetS) is the medical term for a combination of diabetes mellitus, arterial hypertension, and obesity [1–4]. It puts you at greater risk of getting cardiovascular and cerebrovascular diseases. The MetS criteria [5–7] are presented in Figure 1.

According to the Adult Treatment Panel, III edition (ATPIII) [8], the prevalence of this disorder is variable in different regions of the world, including: North America (USA)—23.7%; Europe—18.4% among male and 14.4% among female; and Asia—28.8% among male and 31.8% among female. In Russia, the prevalence of MetS is 20% or more in people of reproductive age, and in people over 60 years old it is about 47%, while in women it occurs 2.4 times more often [9–11].

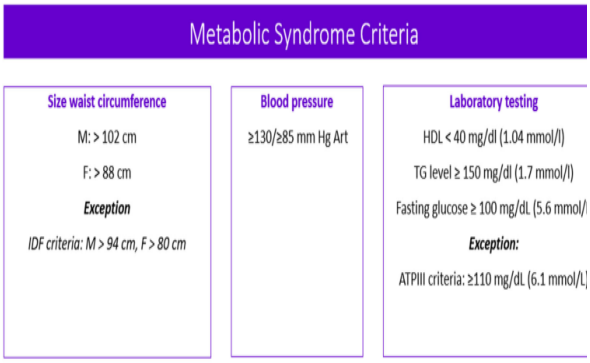


Figure 1. Metabolic syndrome criteria.

1. Giới thiệu

Hội chứng chuyển hóa (MetS) là thuật ngữ y học chỉ sự kết hợp của đái tháo đường, tăng huyết áp động mạch và béo phì [1–4]. Nó khiến bạn có nguy cơ mắc các bệnh tim mạch và mạch máu não cao hơn. Tiêu chí MetS [5–7] được trình bày trong Hình 1.

Theo Hội đồng điều trị dành cho người lớn, phiên bản III (ATPIII) [8], tỷ lệ mắc chứng rối loạn này thay đổi ở các khu vực khác nhau trên thế giới, bao gồm: Bắc Mỹ (Mỹ)—23,7%; Châu Âu—18,4% ở nam giới và 14,4% ở nữ giới; và Châu Á—28,8% ở nam giới và 31,8% ở nữ giới. Ở Nga, tỷ lệ mắc bệnh MetS là 20% trở lên ở những người trong độ tuổi sinh sản và ở những người trên 60 tuổi là khoảng 47%, trong khi ở phụ nữ tỷ lệ này xảy ra thường xuyên hơn 2,4 lần [9–11].

Hình 1. Tiêu chuẩn hội chứng chuyển hóa

Drug-induced MetS is a combination of such conditions as abdominal obesity, hypercholesterolemia, hyperglycemia, and high blood pressure which occur while taking drugs [12]. Drug-induced MetS can be associated with various drugs, including psychotropic drugs [13]. Among psychotropic drugs, antipsychotics and valproic acid (VPA) drugs are the most common cause of drug-induced MetS [1,14] (Figure 2).

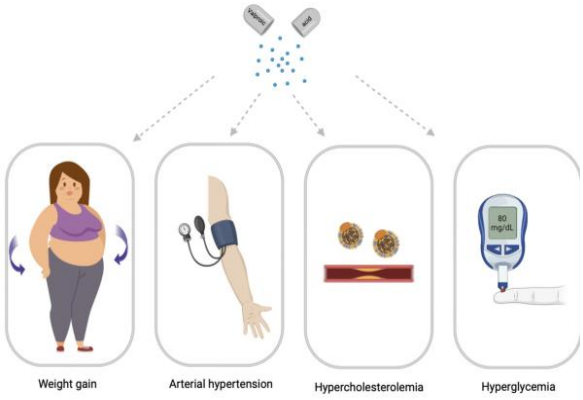
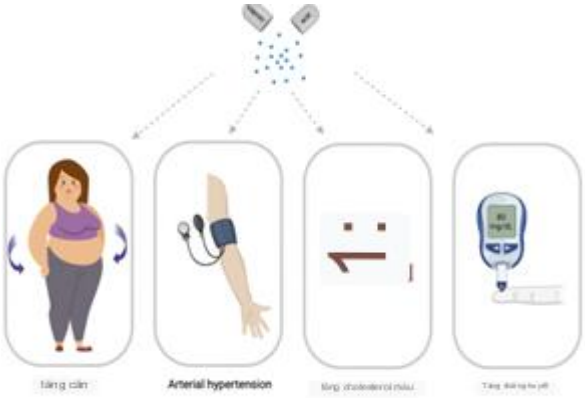


Figure 2. Main syndromes of valproate-induced metabolic syndrome

As is known, VPA (CH3CH2CH2)2CHCOOH 2-propyl-valeric acid) is a psychotropic drug that is used in the treatment of many neurological diseases and mental disorders. The wide-spread use of VPA in neurology and psychiatry has led to an increased awareness of a spectrum of problematic and common adverse drug reactions (ADRs), including hepatotoxicity, nausea, vomiting,ataxia, lethargy, alopecia, thrombocytopenia, hyperammonemia, increased appetite, and weight gain. Among these ADRs, weight gain is of particular concern because the long-term use of valproates can lead to a significant increase in body. weight, which is recorded in recent studies from 10% to 70% of patients and has been shown to lead to a number of metabolic disorders that can promote the development of VPA-induced MetS [15]. As a rule, the use of VPA is chronic, which increases the risk of developing VPA-induced MetS (VPA-MetS) [1,16]. The risk of developing VPA-MetS also depends on the genetic predisposition in a particular patient. This ADR may directly impair the quality of life of patients receiving valproate and be associated with a high risk of cardiovascular disease. From this position, both the prediction and prevention of the development of VPA-MetS and its early diagnosis are an urgent problem [14]. Significant weight gain is one of the most common problems with VPA in both children and adults [17]. In addition, the chronic use of valproates is associated with an increase in the level of fast plasma insulin (FPI), the development of insulin resistance, especially in a subgroup of children and women [18]. In addition to weight gain and insulin resistance, VPA-MetS is accompanied by dyslipidemia, arterial hypertension, and type 2 diabetes mellitus [15]. In recent years, there has been active research on: the pathophysiological mechanisms by which VPA and its active metabolites cause weight gain and metabolic disturbances, including increased thirst and hunger, caused by hypothalamic dysregulation due to an increased transmission of gamma-aminobutyric acid (GABA); the mechanisms of the VPA-induced modification of adipokines genes that encodethe neuropeptides involved in central energy

MetS do thuốc là sự kết hợp của các tình trạng như béo bụng, tăng cholesterol máu, tăng đường huyết và huyết áp cao xảy ra khi dùng thuốc [12]. MetS do thuốc có thể liên quan đến nhiều loại thuốc khác nhau, bao gồm cả thuốc hướng thần [13]. Trong đó thuốc hướng tâm thần, thuốc chống loạn thần và axit valproic (VPA) là nguyên nhân phổ biến nhất gây ra MetS do thuốc [1,14] (Hình 2).



Hình 2. Các hội chứng chính do valproate gây ra

Được biết, VPA (CH3CH2CH2)2CHCOOH 2-propyl-valeric acid) là thuốc hướng thần được sử dụng trong điều trị nhiều bệnh thần kinh, rối loạn tâm thần. Việc sử dụng rộng rãi VPA trong thần kinh học và tâm thần học đã dẫn đến việc nâng cao nhận thức về một loạt các phản ứng có hại của thuốc (ADR) có vấn đề và phổ biến, bao gồm nhiễm độc gan, buồn nôn, nôn, mất điều hòa, thờ ơ, rụng tóc, giảm tiểu cầu, tăng ramon máu, tăng cảm giác ngon miệng và tăng cân. Trong số các ADR này, tăng cân được đặc biệt quan tâm vì sử dụng lâu dài valproate có thể dẫn đến tăng cân đáng kể. cân nặng, được ghi nhận trong các nghiên cứu gần đây từ 10% đến 70% bệnh nhân và đã được chứng minh là dẫn đến một số rối loạn chuyển hóa có thể thúc đẩy sự phát triển của MetS do VPA gây ra [15]. Theo nguyên tắc, việc sử dụng VPA là mãn tính, làm tăng nguy cơ phát triển MetS do VPA gây ra (VPA-MetS) [1,16]. Nguy cơ phát triển VPA-MetS cũng phụ thuộc vào khuynh hướng di truyền ở một bệnh nhân cụ thể. ADR này có thể làm giảm trực tiếp chất lượng cuộc sống của bệnh nhân dùng valproate và có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh tim mạch cao. Từ vị trí này, cả việc dự đoán và ngăn chặn sự phát triển của VPA-MetS và chẩn đoán sớm của nó là một vấn đề cấp bách [14]. Tăng cân đáng kể là một trong những vấn đề phổ biến nhất với VPA ở cả trẻ em và người lớn [17]. Ngoài ra, việc sử dụng valproate lâu dài có liên quan đến sự gia tăng nồng độ insulin nhanh trong huyết tương (FPI), sự phát triển của tình trạng kháng insulin, đặc biệt là ở một nhóm nhỏ trẻ em và phụ nữ [18]. Ngoài tăng cân và kháng insulin, VPA-MetS còn kèm theo rối loạn lipid máu, tăng huyết áp động mạch và đái tháo đường týp 2 [15]. Trong những năm gần đây, đã có nhiều nghiên cứu tích cực về: cơ chế sinh lý bệnh mà VPA và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó gây tăng cân và rối loạn chuyển hóa, bao gồm tăng cảm giác khát và đói, do rối loạn điều hòa vùng dưới đồi do tăng truyền axit gamma-aminobutyric (GABA).); các cơ chế biến đổi do VPA gây ra đối với các gen adipokine mã hóa các peptit thần kinh liên quan đến năng lượng trung tâm

metabolism; and the VPA-induced deficiency of beta-oxidation of fatty acids [15].

Weight gain and metabolic disturbances associated with VPA intake have been investigated by various scientific groups and are of great concern to clinicians. The development of VPA-MetS reduces the quality of life of patients with neurological diseases and mental disorders, suffocates adherence to the exposure regimen, and leads to an increase in the incidence of cardiovascular and endocrine diseases. However, the diagnosis of VPA-MetS in the early stages of its development can be difficult due to the lack of unified approaches to the definition of this ADR and the methodology for using the use of VPA-MetS biomarkers in the biological fluids of the human body, primarily in the blood and urine. These reasons explain the relevance of this descriptive review, which summarizes the results of new studies of blood (serum and plasma) and urinary VPA-MetS biomarkers from the perspective of pharmacometabolomics.

2. Main Clinical Symptoms of Valproate-Induced Metabolic Syndrome

2.1. Valproate-Induced Weight Gain

Weight gain, also known as central obesity, is characterized by the excessive accumulation of fat in the abdomen and is associated with an increased risk of metabolic and cardiovascular diseases [19]. The features of abdominal obesity associated with VPA intake may include:

− An increase in body weight, body mass index (BMI), and waist circumference;

− An increase in the amount of fat in the abdomen, measured by the waist circumference or the ratio of waist to hips;

− Insulin resistance, which can contribute to the development of abdominal obesity.

Previous clinical studies have shown that weight gain is more common in women with epilepsy than in men. Therefore, gender can be considered one of the risk factors for VPA-induced weight gain [20]. In addition, the body fat percentage and waist-to-hip ratio are statistically significantly different between the sexes, with women having a higher body fat percentage and a lower waist-to-hip ratio. In female patients, an additional risk factor for VPA-induced weight gain is young age (weight gain is more common in post-pubertal girls taking VPA, and weight gain is more common in patients receiving VPA during puberty if epilepsy and therapy continue into adulthood) [20]. In adolescent girls, VPA-induced weight gain not only has serious psychological consequences, but can also lead to the development of important endocrinological abnormalities and reduced compliance with antiepileptic therapy. The mechanism by which VPA may cause weight gain is a matter of debate. However, various hypotheses have been put forward to explain the effect of VPA on weight gain: dysregulation of the hypothalamic system; effects on adipokines; hyperinsulinemia; and insulin resistance [21].

sự trao đổi chất; và sự thiếu hụt beta-oxy hóa axit béo do VPA gây ra [15].

Tăng cân và rối loạn chuyển hóa liên quan đến lượng VPA đã được nghiên cứu bởi nhiều nhóm khoa học và là mối quan tâm lớn của các bác sĩ lâm sàng. Sự phát triển của VPA-MetS làm giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân mắc các bệnh thần kinh và rối loạn tâm thần, cản trở việc tuân thủ chế độ tiếp xúc và dẫn đến tăng tỷ lệ mắc các bệnh tim mạch và nội tiết. Tuy nhiên, việc chẩn đoán VPA-MetS trong giai đoạn đầu phát triển có thể gặp khó khăn do thiếu cách tiếp cận thống nhất đối với định nghĩa về ADR này và phương pháp sử dụng dấu ấn sinh học VPA-MetS trong dịch sinh học của con người. cơ thể, chủ yếu trong máu và nước tiểu. Những lý do này giải thích sự liên quan của tổng quan mô tả này, tóm tắt kết quả của các nghiên cứu mới về máu (huyết thanh và huyết tương) và dấu ấn sinh học VPA-MetS trong nước tiểu từ góc độ dược học chuyển hóa.

2. Các triệu chứng lâm sàng chính của Hội chứng chuyển hóa do Valproate gây ra

2.1. Tăng cân do Valproate

Tăng cân, còn được gọi là béo phì trung tâm, được đặc trưng bởi sự tích tụ quá nhiều chất béo ở vùng bụng và có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc các bệnh về chuyển hóa và tim mạch [19]. Các đặc điểm của béo bụng liên quan đến lượng VPA có thể bao gồm:

− Tăng trọng lượng cơ thể, chỉ số khối cơ thể (BMI) và vòng eo;

− Sự gia tăng lượng mỡ ở vùng bụng, được đo bằng chu vi vòng eo hoặc tỷ lệ giữa vòng eo và hông;

− Kháng insulin, có thể góp phần vào sự phát triển của bệnh béo phì vùng bụng.

Các nghiên cứu lâm sàng trước đây đã chỉ ra rằng tăng cân phổ biến hơn ở phụ nữ bị động kinh so với nam giới. Do đó, giới tính có thể được coi là một trong những yếu tố nguy cơ gây tăng cân do VPA [20]. Ngoài ra, tỷ lệ mỡ cơ thể và tỷ lệ eo-hông khác biệt đáng kể về mặt thống kê giữa hai giới, trong đó phụ nữ có tỷ lệ mỡ cơ thể cao hơn và tỷ lệ eo-hông thấp hơn. Ở bệnh nhân nữ, một yếu tố nguy cơ khác gây tăng cân do VPA là tuổi còn trẻ (tăng cân phổ biến hơn ở các bé gái sau tuổi dậy thì dùng VPA và tăng cân phổ biến hơn ở những bệnh nhân dùng VPA trong tuổi dậy thì nếu bệnh động kinh và liệu pháp tiếp tục đến tuổi trưởng thành) [20]. Ở các bé gái vị thành niên, tăng cân do VPA không chỉ gây hậu quả tâm lý nghiêm trọng mà còn có thể dẫn đến sự phát triển của các bất thường nội tiết quan trọng và giảm tuân thủ điều trị chống động kinh. Cơ chế mà VPA có thể gây tăng cân là một vấn đề tranh luận. Tuy nhiên, nhiều giả thuyết khác nhau đã được đưa ra để giải thích tác dụng của VPA đối với việc tăng cân: rối loạn điều hòa hệ thống vùng dưới đồi; tác dụng đối với adipokine; tăng insulin máu; và kháng insulin [21].

Dữ liệu thực nghiệm đã chỉ ra rằng VPA có thể gây rối loạn điều hòa hệ thống vùng dưới đồi [22].

Experimental data have shown that VPA can cause dysregulation of the hypothalamic system [22]. This theory can be explained by an increase in gamma-aminobutyric acid (GABA) transmission in the hypothalamic axis. This is supported by studies whereby patients with epilepsy were treated with VPA, reporting weight gain, experienced an increase in appetite, and satiation with high-calorie drinks [20].

Another hypothesis is that VPA may cause weight gain by altering the expression of the adipokines genes that are expressed in the brain (pituitary gland). These genes encode the neuropeptides involved in central energy metabolism, such as resistin and starvationinduced adipose tissue factor (also known as angiopoietin-like protein 4), which have become the main targets of VPA associated with the etiology of obesity, leptin synthesis, and the development of insulin resistance [23]. Although VPA can alter gene expression in the hypothalamus in vitro [24], it is not clear whether VPA has such effects in vivo [20]. VPA may affect adipokines released by adipose tissue such as adiponectin, leptin, the soluble leptin receptor, and ghrelin [20]. VPA can increase the expression of messenger ribonucleic acid (mRNA) adiponectin-binding receptors (adipoR1) in the human hepatoma cell line HepG2 [20,25]. Since adiponectin mRNA expression is known to decrease after VPA treatment in vivo [26], the increased expression of adipoR1 mRNA in liver cells may represent a favorable response to counterbalance the suppressed secretion of adiponectin from adipocytes. Alterations in this receptor/ligand expression balance may contribute to changes in fatty acid oxidation and the development of insulin resistance in VPA-induced weight gain.

2.2. Valproate-Induced Insulin Resistance

Insulin resistance is a pathological condition in which cells do not normally respond to insulin [27]. Insulin is a hormone that facilitates the transport of glucose from the blood into the cells, thus lowering blood glucose levels. Insulin is secreted by the pancreas in response to carbohydrates consumed in the diet. In insulin resistance, high insulin levels do not have the expected effect on glucose transport and blood sugar levels [28]. Insulin resistance can be caused by a variety of factors, including obesity, a sedentary lifestyle, high-fat diet, and certain diseases such as polycystic ovary syndrome, as well as ADRs with long-term VPA [16,29].

The mechanisms by which VPA causes insulin resistance are not yet fully understood, but are thought to be mediated by several factors. VPA has been shown to increase oxidative stress, inflammation, and endoplasmic reticulum stress, all of which may contribute to the development of insulin resistance [30]. In addition, it was found that VPA increases the expression of the CEBP Alpha and SOCS-3, CEBP Alphain 3T3-L1 genes involved in the development of insulin resistance [31]. It was also found that VPA suppresses gluconeogenesis and glucagon expression, and also causes histopathological changes in the pancreas and liver [32]. The results of other studies give conflicting conclusions, including the hypothesis of an antidiabetic role of VPA in type II diabetes mellitus by modulating insulin signaling and gluconeogenesis mediated by thymus O1 protein [32]. Because VPA is a well-established drug, the detailed molecular

Lý thuyết này có thể được giải thích bằng sự gia tăng truyền axit gamma-aminobutyric (GABA) trong trục vùng dưới đồi. Điều này được hỗ trợ bởi các nghiên cứu theo đó bệnh nhân bị động kinh được điều trị bằng VPA, báo cáo tăng cân, tăng cảm giác thèm ăn và cảm thấy no với đồ uống có hàm lượng calo cao [20].

Một giả thuyết khác là VPA có thể gây tăng cân bằng cách thay đổi biểu hiện của gen adipokine được biểu hiện trong não (tuyến yên). Những gen này mã hóa các neuropeptide liên quan đến chuyển hóa năng lượng trung tâm, chẳng hạn như resistin và yếu tố mô mỡ gây đói (còn được gọi là protein giống angiopoietin 4), đã trở thành mục tiêu chính của VPA liên quan đến nguyên nhân của bệnh béo phì, tổng hợp leptin và phát triển kháng insulin [23]. Mặc dù VPA có thể thay đổi biểu hiện gen ở vùng dưới đồi trong ống nghiệm [24], nhưng không rõ liệu VPA có tác dụng như vậy trong cơ thể hay không [20]. VPA có thể ảnh hưởng đến adipokine được giải phóng bởi mô mỡ như adiponectin, leptin, thụ thể leptin hòa tan và ghrelin [20]. VPA có thể làm tăng sự biểu hiện của các thụ thể liên kết với adiponectin của axit ribonucleic (mRNA) (adipoR1) trong dòng tế bào ung thư gan người HepG2 [20,25]. Vì biểu hiện adiponectin mRNA được biết là giảm sau khi điều trị bằng VPA in vivo [26], nên biểu hiện tăng lên của adipoR1 mRNA trong tế bào gan có thể là một phản ứng thuận lợi để đối trọng với sự bài tiết adiponectin bị ức chế từ các tế bào mỡ. Những thay đổi trong sự cân bằng biểu hiện thụ thể/phối tử này có thể góp phần vào những thay đổi trong quá trình oxy hóa axit béo và sự phát triển của kháng insulin trong tăng cân do VPA gây ra.

2.2. Kháng insulin do Valproate

Kháng insulin là một tình trạng bệnh lý trong đó các tế bào thường không đáp ứng với insulin [27]. Insulin là một loại hormone tạo điều kiện thuận lợi cho việc vận chuyển glucose từ máu vào tế bào, do đó làm giảm lượng đường trong máu. Insulin được tiết ra bởi tuyến tụy để đáp ứng với carbohydrate tiêu thụ trong chế độ ăn uống. Trong tình trạng kháng insulin, nồng độ insulin cao không có tác dụng dự kiến đối với việc vận chuyển glucose và lượng đường trong máu [28]. Kháng insulin có thể do nhiều yếu tố gây ra, bao gồm béo phì, lối sống ít vận động, chế độ ăn nhiều chất béo và một số bệnh như hội chứng buồng trứng đa nang, cũng như ADR với VPA dài hạn [16,29].

Các cơ chế mà VPA gây ra tình trạng kháng insulin vẫn chưa được hiểu đầy đủ, nhưng được cho là do một số yếu tố trung gian. VPA đã được chứng minh là làm tăng căng thẳng oxy hóa, viêm và căng thẳng lưới nội chất, tất cả đều có thể góp phần vào sự phát triển của kháng insulin [30]. Ngoài ra, người ta thấy rằng VPA làm tăng sự biểu hiện của các gen CEBP Alpha và SOCS-3, CEBP Alphain 3T3-L1 liên quan đến sự phát triển của kháng insulin [31]. Người ta cũng phát hiện ra rằng VPA ngăn chặn quá trình tạo glucose và biểu hiện glucagon, đồng thời gây ra những thay đổi mô bệnh học ở tuyến tụy và gan [32]. Kết quả của các nghiên cứu khác đưa ra những kết luận trái ngược nhau, bao gồm giả thuyết về vai trò trị đái tháo đường của VPA đối với bệnh đái tháo đường týp II bằng cách điều chỉnh tín hiệu insulin và quá trình tạo đường qua trung gian protein O1 của tuyến ức [32]. Bởi vì VPA là một loại thuốc đã được thiết lập tốt, phân tử chi tiết

mechanisms of the present findings may be explored for a possible new clinical application of valproate [32]. It is important to note that the relationship between VPA and insulin resistance is not yet conclusive, since there are studies in which the relationship between valproate intake and the development of insulin resistance has not been proven [33]. Further research is needed on this issue.

2.3. Valproate-Induced Arterial Hypertension

Arterial hypertension is a syndrome of increased systolic blood pressure from 140 mm Hg. Art. and above, and simultaneously or independently, diastolic blood pressure ≥90 mm Hg. Art. [34]. Arterial hypertension is one of the leading causes of death and affects the financial burden of the health care system in the world [35]. There are many studies that give conflicting results regarding the effect of VPA on the development of arterial hypertension [20].

In animal models, VPA has been shown to lower blood pressure in spontaneously hypertensive rats and prevent high-fat diet-induced hypertension [36]. VPA is known to have a broad mechanism of action, including blocking voltage-gated sodium channels, increasing GABA, and inhibiting the glutamate/N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptors that mediate neuronal excitation. VPA can also influence the extracellular signal-related kinase (ERK) pathway [14]. Angiotensin leads to an increase in blood pressure by activating the ERK pathway in vascular smooth muscle cells [36,37]. On the other hand, it has been shown that under the action of angiotensin, phosphorylation and the activation of ERK occur. Since VPA can cause a decrease in ERK phosphorylation, this may be followed by a decrease in angiotensin-induced cardiac fibrosis. Therefore, it is possible that VPA also lowers blood pressure by reducing ERK phosphorylation. However, further studies of this mechanism of VPA influence on the reduction of ERK phosphorylation and blood pressure reduction are required [36,38].

Additionally, VPA acts as a direct inhibitor of histone deace-tylase. Hyperacetylation of lysine residues on histones promotes the relaxation of deoxyribonucleic acid (DNA) and allows for an increase in gene transcription [1]. The long-term inhibition of histone deacetylase with VPA, regardless of the response to blood pressure, reduces hypertrophic, pro-inflammatory, and hypertensive responses by reducing reactive oxygen species and angiotensin II type 1 receptor expression in the heart, demon-strating the importance of uncontrolled histone deacetylase activity in arterial hypertension [14,39]. There are also reported cases of increased blood pressure after the initiation of valproate therapy [40].

2.4. Valproate-Induced Hypercholesterolemia

Hypercholesterolemia is a risk factor for the development of atherosclerosis [41]. Total cholesterol increases the risk of developing coronary heart disease by 2.52–3.20 times in reproductive age [42]. Several studies have also shown an increased mortality from atherosclerosis in people with epilepsy [43,44]. The effect of VPA on serum total cholesterol is still a matter of controversy. There is a significant change in lipid,

các cơ chế của những phát hiện hiện tại có thể được khám phá cho một ứng dụng lâm sàng mới có thể có của valproate [32]. Điều quan trọng cần lưu ý là mối quan hệ giữa VPA và tình trạng kháng insulin vẫn chưa được kết luận, vì có những nghiên cứu trong đó mối quan hệ giữa lượng valproate và sự phát triển của tình trạng kháng insulin chưa được chứng minh [33]. Nghiên cứu thêm là cần thiết về vấn đề này.

2.3. Tăng huyết áp động mạch do Valproate

Tăng huyết áp động mạch là hội chứng tăng huyết áp tâm thu từ 140 mm Hg. Nghệ thuật. trở lên, đồng thời hoặc độc lập với huyết áp tâm trương ≥90 mm Hg. Nghệ thuật. [34]. Tăng huyết áp động mạch là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu và ảnh hưởng đến gánh nặng tài chính của hệ thống chăm sóc sức khỏe trên thế giới [35]. Có nhiều nghiên cứu đưa ra kết quả trái ngược nhau về tác dụng của VPA đối với sự phát triển của tăng huyết áp động mạch [20].

Trong các mô hình động vật, VPA đã được chứng minh là làm giảm huyết áp ở chuột bị tăng huyết áp tự phát và ngăn ngừa tăng huyết áp do chế độ ăn nhiều chất béo [36]. VPA được biết là có cơ chế hoạt động rộng rãi, bao gồm ngăn chặn các kênh natri bị kiểm soát điện áp, tăng GABA và ức chế các thụ thể glutamate/N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) làm trung gian kích thích tế bào thần kinh. VPA cũng có thể ảnh hưởng đến con đường kinase liên quan đến tín hiệu ngoại bào (ERK) [14]. Angiotensin dẫn đến tăng huyết áp bằng cách kích hoạt con đường ERK trong tế bào cơ trơn mạch máu [36,37]. Mặt khác, người ta đã chứng minh rằng dưới tác dụng của angiotensin, quá trình phosphoryl hóa và kích hoạt ERK xảy ra. Vì VPA có thể làm giảm quá trình phosphoryl hóa ERK, nên điều này có thể kéo theo sự giảm xơ hóa tim do angiotensin gây ra. Do đó, có thể VPA cũng làm giảm huyết áp bằng cách giảm quá trình phosphoryl hóa ERK. Tuy nhiên, cần có các nghiên cứu sâu hơn về cơ chế ảnh hưởng của VPA đối với việc giảm quá trình phosphoryl hóa ERK và giảm huyết áp [36,38].

Ngoài ra, VPA hoạt động như một chất ức chế trực tiếp histone deace-tylase. Quá trình acetyl hóa dư lượng lysine trên histone thúc đẩy sự thư giãn của axit deoxyribonucleic (DNA) và cho phép tăng phiên mã gen [1]. Sự ức chế lâu dài histone deacetylase với VPA, bất kể đáp ứng với huyết áp như thế nào, làm giảm các phản ứng phì đại, tiền viêm và tăng huyết áp bằng cách giảm các loại oxy phản ứng và biểu hiện thụ thể angiotensin II loại 1 trong tim, chứng minh tầm quan trọng của nó. hoạt động của histone deacetylase không được kiểm soát trong tăng huyết áp động mạch [14,39]. Cũng có những trường hợp tăng huyết áp được báo cáo sau khi bắt đầu điều trị bằng valproate [40].

2.4. Tăng cholesterol máu do Valproate

Tăng cholesterol máu là một yếu tố nguy cơ phát triển xơ vữa động mạch [41]. Cholesterol toàn phần làm tăng nguy cơ phát triển bệnh mạch vành lên 2,52–3,20 lần ở độ tuổi sinh sản [42]. Một số nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ tử vong do xơ vữa động mạch ở những người bị động kinh tăng lên [43,44]. Tác dụng của VPA đối với cholesterol toàn phần trong huyết thanh vẫn còn là một vấn đề gây tranh cãi. Có một sự thay đổi đáng kể trong lipid,

lipoprotein and apolipoprotein profiles. A number of studies have demonstrated that in patients taking VPA long-term, there are no changes in the lipid profile induced by this anticonvulsant [43].

Finally, some studies show the effect of lowering serum total cholesterol levels with long-term valproate therapy [43,45]. The decrease in total cholesterol levels with the longterm use of VPA may be due to an increase in the activity of certain organs, organelles that also contribute to cholesterol metabolism. Since VPA can inhibit oxidative stress in the endoplasmic reticulum via the glycogen synthase kinase 3/β pathway, this may contribute to cholesterol metabolism and changes in the pathogenesis of atherosclerosis [43].

On the other hand, studies show that VPA can increase total and LDL cholesterol levels after 12 months of use [46]. The mean carotid intima-media thickness in patients with epilepsy treated with VPA was higher than in healthy controls. This proves that VPA can contribute to the development of atherosclerosis [47].

The mechanism of lipid profile changes under the influence of VPA and the risk of developing VPA-induced hypercholesterolemia are still unknown. A possible mechanism may be related to VPA-induced insulin resistance and hyperinsulinemia, which leads to impaired lipid transport and lipogenesis [48].

2.5. Valproate-Induced Hyperglycemia

Drug-induced hyperglycemia is a global problem, as it increases the risk of microvascular and macrovascular complications, infections, metabolic coma, and even death [49]. VPA inhibits class I (HDAC1, HDAC2, HDAC3, and HDAC8) and class II a (HDAC4, HDAC5, and HDAC7) histone deacetylase, resulting in the increased acetylation of H2, H3, and H4 histones, which alter the expression of their associated genes [14].

Recently, the use of VPA in various diseases has been investigated as a strategy for the reuse of clinically approved drugs [14]. On the other hand, there are reports that VPA reduces blood glucose and fat deposition in the adipose tissue and liver in mice and rats, and histone deacetylases classes I and IIa appear to be involved in the control of gluconeogenesis signaling and insulin production. On the other hand, VPA may reduce the microvascular complications of diabetes mellitus [50], requiring the mechanism of this drug response to be studied.

3. Blood Biomarkers (Serum and Plasma) of Valproate-Induced Metabolic Syndrome

A biomarker of MetS is a characteristic that is objectively measured and evaluated to identify this disorder in patients. The biomarkers of VPA-induced MetS are considered as prognostic tools or predictors for classifying and assessing disorder progression. They are used to monitor the clinical response to drugs, including VPA [1,14]. Traditionally, a laboratory diagnosis of VPA-MetS and assessment of the cardiovascular risk involves the analysis of blood (serum or plasma) biomarkers, including total cholesterol, TG, HDL-C, LDL-C, insulin, and C-peptide [51]. Metabolic overload causes oxidative stress. This leads to an

hồ sơ lipoprotein và apolipoprotein. Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng ở những bệnh nhân dùng VPA lâu dài, không có thay đổi nào về thành phần lipid do thuốc chống co giật này gây ra [43].

Cuối cùng, một số nghiên cứu cho thấy tác dụng làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần trong huyết thanh khi điều trị bằng valproate trong thời gian dài [43,45]. Việc giảm mức cholesterol toàn phần khi sử dụng VPA lâu dài có thể là do sự gia tăng hoạt động của một số cơ quan, bào quan cũng góp phần chuyển hóa cholesterol. Vì VPA có thể ức chế stress oxy hóa trong mạng lưới nội chất thông qua con đường glycogen synthase kinase 3/β, điều này có thể góp phần chuyển hóa cholesterol và thay đổi cơ chế bệnh sinh của xơ vữa động mạch [43].

Mặt khác, các nghiên cứu cho thấy VPA làm tăng mức cholesterol toàn phần và LDL sau 12 tháng sử dụng [46]. Độ dày trung bình lớp nội trung mạc động mạch cảnh ở bệnh nhân điều trị bằng VPA cao hơn so với nhóm chứng. Chứng tỏ rằng VPA có thể góp phần vào sự phát triển của chứng xơ vữa động mạch [47].

Cơ chế thay đổi cấu hình lipid dưới ảnh hưởng của VPA và nguy cơ phát triển chứng tăng cholesterol máu do VPA gây ra vẫn chưa được biết. Một cơ chế khả thi có thể liên quan đến tình trạng kháng insulin và tăng insulin máu do VPA gây ra, dẫn đến suy giảm vận chuyển lipid và quá trình tạo mỡ [48].

2.5. Tăng đường huyết do Valproate

Tăng đường huyết do thuốc là một vấn đề toàn cầu, vì nó làm tăng nguy cơ biến chứng mạch máu nhỏ và mạch máu lớn, nhiễm trùng, hôn mê chuyển hóa và thậm chí tử vong [49]. VPA ức chế histone deacetylase loại I (HDAC1, HDAC2, HDAC3 và HDAC8) và loại II a (HDAC4, HDAC5 và HDAC7), dẫn đến tăng acetyl hóa các histone H2, H3 và H4, làm thay đổi biểu hiện của các histone liên kết của chúng. gen [14].

Gần đây, việc sử dụng VPA trong các bệnh khác nhau đã được nghiên cứu như một chiến lược tái sử dụng các loại thuốc đã được phê duyệt lâm sàng [14]. Mặt khác, có báo cáo rằng VPA làm giảm lượng đường trong máu và lắng đọng chất béo trong mô mỡ và gan ở chuột nhắt và chuột cống, và histone deacetylase lớp I và IIa dường như có liên quan đến việc kiểm soát tín hiệu tân tạo đường và sản xuất insulin. Mặt khác, VPA có thể làm giảm các biến chứng vi mạch của bệnh đái tháo đường [50], cần nghiên cứu cơ chế đáp ứng của thuốc này.

3. Dấu ấn sinh học trong máu (Huyết thanh và huyết tương) của Hội chứng chuyển hóa do Valproate

Dấu ấn sinh học của MetS là một đặc điểm được đo lường và đánh giá một cách khách quan để xác định chứng rối loạn này ở bệnh nhân. Các dấu ấn sinh học của MetS do VPA gây ra được coi là công cụ tiên lượng hoặc yếu tố dự đoán để phân loại và đánh giá sự tiến triển của rối loạn. Chúng được sử dụng để theo dõi phản ứng lâm sàng đối với thuốc, bao gồm cả VPA [1,14]. Theo truyền thống, chẩn đoán VPA-MetS trong phòng thí nghiệm và đánh giá nguy cơ tim mạch liên quan đến việc phân tích các dấu ấn sinh học trong máu (huyết thanh hoặc huyết tương), bao gồm cholesterol toàn phần, TG, HDL-C, LDL-C,

insulin và C-peptide [51] . Quá tải trao đổi chất gây ra stress oxy hóa. Điều này dẫn đến một

imbalance between the formation and inactivation of reactive oxygen species (ROS). The ROS play an important role in many physiological systems. However, ROS contribute to cellular dysfunction under conditions of increased oxidative stress [52]. Oxidative stress may play an important role in the onset of symptoms associated with VPA-MetS (atherosclerosis, arterial hypertension, and insulin resistance) [52]. Let us consider the most studied and promising blood biomarkers of VPA-induced MetS.

3.1. Carbohydrates

Glucose, also called dextrose, is one of a group of carbohydrates known as simple sugars (monosaccharides). Glucose is the main type of sugar in the blood and the main source of energy for the body's cells. For most healthy people, normal blood sugar levels are as follows: from 4.0 to 5.4 mmol/L (72–99 mg/dL) on an empty stomach; up to 7.8 mol/L (140 mg/dL) 2 h after meals. One of the criteria of MetS is an increased fasting glucose level (>100 mg/dL) [5,53]. An increase in the level of glucose in the blood plasma is diagnosed in most patients with MetS [5].

The main reason for the increase in plasma glucose levels in patients taking valproates is insulin resistance. Although, some patients with insulin resistance who develop compensatory hyperinsulinemia may have normal glucose levels. When the function of β-cells of the islets of Langerhans of the pancreas decreases, compensatory mechanisms do not work. On the other hand, it has been demonstrated that hyperglycemia is not the first sign of VPA-Met-C, but develops as a late complication of chronic valproate therapy. Nevertheless, an early diagnosis of hyperglycemia in patients taking valproates is important because it increases the risk of secondary microvascular and macrovascular (cardiovascular and/or cerebrovascular) complications as a consequence of VPA-induced MetS. For example, one of the microvascular complications is diabetic neuropathy [54]. Microvascular disease may further accelerate the development of congestive heart failure and promote atherogenesis [55–57].

3.2. Acids

Uric acid is the end product of cleavage of purine catabolism in the human body. Purines are nitrogenous bases in the DNA that form part of the structural framework of cells. Purine breakdown occurs when cells age and die, forming uric acid. Uric acid is also formed as a result of the metabolic breakdown of certain types of food, such as red meat, seafood, and legumes. The liver and intestinal mucosa produce most of the uric acid. The kidneys excrete two-thirds of uric acid, and the other third is excreted by the gastrointestinal tract [58]. The actual reference range of serum uric acid is estimated according to its variations in healthy people. Using this approach, serum uric acid valuesfrom 3.5 to 7.2 mg/dL in adult men and postmenopausal women and from 2.6 to 6.0 mg/Dl in premenopausal women were recognized as normal in many countries. However, the

insulin và C-peptide [51]. Quá trình trao đổi chất gây ra stress oxy hóa. Điều này dẫn đến một

mất cân bằng giữa sự hình thành và vô hiệu hóa các loại oxy phản ứng (ROS). ROS đóng một vai trò quan trọng trong nhiều hệ thống sinh lý. Tuy nhiên, ROS góp phần gây rối loạn chức năng tế bào trong điều kiện gia tăng stress oxy hóa [52]. Stress oxy hóa có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc khởi phát các triệu chứng liên quan đến VPA-MetS (xơ vữa động mạch, tăng huyết áp động mạch và kháng insulin) [52]. Chúng ta hãy xem xét các dấu ấn sinh học máu được nghiên cứu và hứa hẹn nhất của MetS do VPA gây ra.

3.1. Carbohydrate

Glucose, còn được gọi là dextrose, là một trong nhóm carbohydrate được gọi là đường đơn (monosacarit). Glucose là loại đường chính trong máu và là nguồn năng lượng chính cho các tế bào của cơ thể. Đối với hầu hết những người khỏe mạnh, lượng đường trong máu bình thường như sau: từ 4,0 đến 5,4 mmol/L (72–99 mg/dL) khi bụng đói; lên đến 7,8 mol/L (140 mg/dL) 2 giờ sau bữa ăn. Một trong những tiêu chí của MetS là tăng mức đường huyết lúc đói (>100 mg/dL) [5,53]. Sự gia tăng mức độ glucose trong huyết tương được chẩn đoán ở hầu hết bệnh nhân mắc MetS [5].

Lý do chính làm tăng nồng độ glucose trong huyết tương ở bệnh nhân dùng valproate là do kháng insulin. Mặc dù vậy, một số bệnh nhân kháng insulin tiến triển thành tăng insulin máu bù trừ có thể có mức đường huyết bình thường. Khi chức năng tế bào β của tiểu đảo Langerhans của tuyến tụy suy giảm, cơ chế bù trừ không hoạt động. Mặt khác, người ta đã chứng minh rằng tăng đường huyết không phải là dấu hiệu đầu tiên của VPA-Met-C, mà phát triển như một biến chứng muộn của liệu pháp valproate mãn tính. Tuy nhiên, chẩn đoán sớm tình trạng tăng đường huyết ở bệnh nhân dùng valproate là rất quan trọng vì nó làm tăng nguy cơ biến chứng thứ phát ở mạch máu nhỏ và mạch máu lớn (tim mạch và/hoặc mạch máu não) do hậu quả của MetS do VPA gây ra. Ví dụ, một trong những biến chứng vi mạch là bệnh thần kinh do đái tháo đường [54]. Bệnh mạch máu nhỏ có thể đẩy nhanh hơn nữa sự phát triển của suy tim sung huyết và thúc đẩy quá trình hình thành xơ vữa [55–57].

3.2. Axit

Axit uric là sản phẩm cuối cùng của quá trình phân cắt dị hóa purin trong cơ thể con người. Purin là các bazơ nitơ trong DNA tạo thành một phần của khung cấu trúc của tế bào. Sự phân hủy purine xảy ra khi các tế bào già đi và chết đi, tạo thành axit uric. Axit uric cũng được hình thành do sự phân hủy trao đổi chất của một số loại thực phẩm, chẳng hạn như thịt đỏ, hải sản và các loại đậu. Gan và niêm mạc ruột tạo ra hầu hết axit uric. Thận bài tiết 2/3 lượng axit uric và 1/3 còn lại được bài tiết qua đường tiêu hóa [58]. Phạm vi tham chiếu thực tế của axit uric huyết thanh được ước tính theo các biến thể của nó ở những người khỏe mạnh. Sử dụng phương pháp này, giá trị axit uric huyết thanh từ 3,5 đến 7,2 mg/dL ở nam giới trưởng thành và phụ nữ sau mãn kinh và từ 2,6 đến 6,0 mg/Dl ở phụ nữ tiền mãn kinh được công nhận là bình thường ở nhiều quốc gia. Tuy nhiên, các

normal values of serum uric acid may vary from laboratory to laboratory.

The causes of high uric acid levels (hyperuricemia) may be primary (elevated uric acid levels due to purine) or secondary (high uric acid levels due to another disease or condition, such as MetS). An increase in the level of this metabolic biomarker is observed in obesity. Moreover, the association with cardiovascular diseases and kidney diseases is obvious [59,60]. In recent years, there has been increasing evidence that uric acid can play an important pathophysiological role in many "cardio-nephrometabolic" disorders, which apparently do not depend on the deposition of sodium urate crystals, since this is also evident for serum uric acid concentrations below the saturation point with sodium urate. Uric acid exacerbates insulin resistance, hyperlipidemia, and fatty liver [61]. Uric acid also has a pronounced antioxidant effect [58]. Some studies suggest that elevated uric acid and homocysteine, together with oxidative stress, may contribute to atherosclerotic risk in patients taking long-term VPA [62]. At the same time, other studies show a decrease in plasma uric acid [63] in patients with VPA-MetS.

These results indicate the need to revise the concept of "asymptomatic" in chronic hyperuricemia and, consequently, to revise the normal range of serum uric acid levels. In light of the new scientific knowledge about the pathophysiological role of uric acid in human diseases in general and in VPA-MetS in particular, the threshold value of serum uric acid levels (<6.0 mg/dL or <360 mmol/L) seems to allow for better identification of the patients with VPA-induced MetS and should be reasonably taken into account for all patients taking valproates for a long time, especially in high daily doses.

3.3. Hormones

3.3.1. Insulin

Insulin is an anabolic hormone. It promotes glucose uptake, glycogenesis, lipogenesis, and protein synthesis in the skeletal muscles and adipose tissue through the tyrosine kinase receptor pathway. In addition, insulin belongs to one of the most important factors in the regulation of glucose homeostasis in plasma, since it counteracts glucagon and other catabolic hormones—adrenaline, glucocorticoids, and growth hormone [64,65].

Hyperinsulinemia is a condition in which excessive insulin levels circulate in the blood compared to glucose levels. In the early stages of the development of insulin resistance, the pancreas can compensate for this by increasing insulin secretion into the bloodstream in an attempt to overcome defects in the peripheral action of insulin. At the same time, β-cells hypertrophy in response to the increased need of the human body for insulin. In conditions of starvation, basic compensation may be sufficient to maintain normal plasma glucose levels. However, after a meal, when glucose is rapidly absorbed from the intestine, a relative lack of insulin is detected due to inadequate compensation, since the fluctuations in glucose levels increase over time. Resistance to the biological effects of insulin is an important factor contributing to the development of

giá trị bình thường của axit uric huyết thanh có thể thay đổi từ phòng thí nghiệm đến phòng thí nghiệm.

Nguyên nhân nồng độ axit uric cao (tăng axit uric máu) có thể là nguyên phát (nồng độ axit uric tăng cao do purine) hoặc thứ phát (nồng độ axit uric cao do bệnh hoặc tình trạng khác, chẳng hạn như MetS). Sự gia tăng mức độ dấu ấn sinh học quan sát thấy ở bệnh béo phì. Hơn nữa, mối liên quan với bệnh tim mạch và bệnh thận là rõ ràng [59,60]. Trong những năm gần đây, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy axit uric có thể đóng một vai trò sinh lý bệnh quan trọng trong nhiều rối loạn "chuyển hóa tim-thận", mà dường như không phụ thuộc vào sự lắng đọng của các tinh thể natri urat, vì điều này cũng rõ ràng đối với nồng độ axit uric huyết thanh. dưới điểm bão hòa với natri urat. Axit uric làm trầm trọng thêm tình trạng kháng insulin, tăng lipid máu và gan nhiễm mỡ [61]. Axit uric cũng có tác dụng chống oxy hóa rõ rệt [58]. Một số nghiên cứu cho thấy rằng axit uric và homocysteine tăng cao, cùng với stress oxy hóa, có thể góp phần làm tăng nguy cơ xơ vữa động mạch ở những bệnh nhân dùng VPA lâu dài [62]. Đồng thời, các nghiên cứu khác cho thấy axit uric huyết tương giảm [63] ở những bệnh nhân mắc VPA-MetS.

Những kết quả này cho thấy cần thiết phải xem xét lại khái niệm "không có triệu chứng" trong tăng axit uric máu mãn tính và do đó, điều chỉnh lại phạm vi bình thường của nồng độ axit uric huyết thanh. Theo kiến thức khoa học mới về vai trò sinh lý bệnh học của axit uric trong các bệnh ở người nói chung và trong VPA-MetS nói riêng, giá trị ngưỡng của nồng độ axit uric huyết thanh (<6,0 mg/dL hoặc <360 mmol/L) dường như cho phép xác định tốt hơn MetS do VPA gây ra và nên được tính đến một cách hợp lý đối với tất cả các bệnh nhân dùng valproate trong thời gian dài, đặc biệt là ở liều cao hàng ngày.

3.3. nội tiết tố

3.3.1. insulin

Insulin là một hormone đồng hóa. Nó thúc đẩy sự hấp thu glucose, quá trình tạo glycogen, quá trình tạo lipid và tổng hợp protein trong cơ xương và mô mỡ thông qua con đường thụ thể tyrosine kinase. Ngoài ra, insulin là một trong những yếu tố quan trọng nhất trong việc điều hòa cân bằng nội môi glucose trong huyết tương, vì nó chống lại glucagon và các hormone dị hóa khác—adrenaline, glucocorticoid và hormone tăng trưởng [64,65].

Tăng insulin máu là tình trạng nồng độ insulin lưu thông trong máu quá cao so với nồng độ glucose. Trong giai đoạn đầu của sự phát triển kháng insulin, tuyến tụy có thể bù đắp cho điều này bằng cách tăng tiết insulin vào máu nhằm khắc phục những khiếm khuyết trong hoạt động ngoại vi của insulin. Đồng thời, tế bào β phì đại để đáp ứng nhu cầu tăng insulin của cơ thể con người. Trong điều kiện đói, sự bù trừ cơ bản có thể đủ để duy trì mức glucose huyết tương bình thường. Tuy nhiên, sau bữa ăn, khi glucose được hấp thu nhanh chóng từ ruột, tình trạng thiếu insulin tương đối được phát hiện do bù đắp không đầy đủ, do sự dao động của nồng độ glucose tăng theo thời gian. Đề kháng với tác dụng sinh học của insulin là một yếu tố quan trọng góp phần vào sự phát triển của hội chứng chuyển hóa.

MetS. The level of serum insulin may change against the background of chronic psychopharmacotherapy [5]. So, hyperinsulinemia can be the result of various metabolic diseases and conditions, including VPA-induced MetS. Hyperinsulinemia can be diagnosed by checking normal glucose levels that exceed 1.7 mmol/L (30 mg/dL) with an intramuscular administration of 1 mg of glucagon. Normal fasting insulin levels in healthy people are usually in the range of 3–25 mmol/L, which corresponds to approximately 0.05–0.42 mmol/L. However, in patients taking VPA, the insulin concentration can be significantly higher [66–69].

3.3.2. Adiponectin

Adiponectin is a hormone synthesized and secreted by white adipose tissue, predominantly visceral adipocytes. Adiponectin is found in sufficient amounts in the blood (about 0.01% of the total plasma protein with a total concentration of about 5–10 µg/mL) [70]. Adiponectin is involved in the regulation of glucose levels and the breakdown of fatty acids. In humans, this protein is encoded by the ADIPOQ gene [71].

Adiponectin circulates in plasma in the form of a low molecular weight trimer, a medium molecular weight hexamer, and a high molecular weight 12–18-mer. However, the isoforms of adiponectin exhibit different biological functions. Adiponectin concentration is inversely associated with insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and dyslipidemia [5]. Anti-inflammatory and antiatherogenic effects are characteristic of adiponectin, although some studies have demonstrated the association of adiponectin with the risk factors for coronary heart disease in obese or overweight patients [72]. It has been shown that the anti-inflammatory effect of this hormone depends on its level in the blood. At the same time, the level of adiponectin is inversely proportional to the level of inflammatory biomarkers, including C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines (interleukin (IL)-6 and IL-10, tumor necrosis factor (TNF) [73,74].

High levels of adiponectin correlate with increased insulin sensitivity and glucose tolerance [5]. It is known that VPA-induced weight gain is associated not only with increased levels of insulin and leptin, but also with a decrease in adiponectin levels. However, the underlying mechanisms of changes in the adiponectin levels in VPA-MetS remain unknown [73].

3.3.3. Chemerin

Chemerin belongs to the group of adipokines; it is produced by both adipose tissue and the liver. In addition, it is a chemoattractant for immune cells, such as macrophages, and promotes adipocyte differentiation [75]. Chemerin is secreted as an inactive proprotein and turns into a biologically active form after C-terminal proteolytic cleavage. Chemerin and its receptors are mainly expressed in adipose tissue, but chemerin has been shown to play a different role in the pathogenesis of inflammatory and metabolic diseases in many organs, such as the adipose tissue, lungs, skin, cardiovascular system, reproductive tract, digestive tract, skeleton, and joints. Chemerin levels are higher in obesity and diabetes mellitus. Chemerin

Mức độ insulin huyết thanh có thể thay đổi dựa trên nền tảng của tâm thần trị liệu mãn tính [5]. Vì vậy, tăng insulin máu có thể là kết quả của các bệnh và tình trạng chuyển hóa khác nhau, bao gồm cả MetS do VPA gây ra. Tăng insulin máu có thể được chẩn đoán bằng cách kiểm tra mức glucose bình thường vượt quá 1,7 mmol/L (30 mg/dL) khi tiêm bắp 1 mg glucagon. Mức insulin lúc đói bình thường ở người khỏe mạnh thường nằm trong khoảng 3–25 mmol/L, tương ứng với khoảng 0,05–0,42 mmol/L. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân dùng VPA, nồng độ insulin có thể cao hơn đáng kể [66–69].

3.3.2. Adiponectin

Adiponectin là một hormone được tổng hợp và tiết ra bởi mô mỡ trắng, chủ yếu là tế bào mỡ nội tạng. Adiponectin được tìm thấy với lượng vừa đủ trong máu (khoảng 0,01% tổng lượng protein huyết tương với tổng nồng độ khoảng 5–10 µg/mL) [70]. Adiponectin tham gia vào quá trình điều hòa nồng độ glucose và phân hủy axit béo. Ở người, protein này được mã hóa bởi gen ADIPOQ [71].

Adiponectin lưu thông trong huyết tương ở dạng trimer trọng lượng phân tử thấp, hexamer trọng lượng phân tử trung bình và trọng lượng phân tử cao 12–18-mer. Tuy nhiên, các dạng đồng phân của adiponectin thể hiện các chức năng sinh học khác nhau. Nồng độ adiponectin tỷ lệ nghịch với tình trạng kháng insulin, đái tháo đường týp 2 và rối loạn lipid máu [5]. Tác dụng chống viêm và chống xơ vữa là đặc trưng của adiponectin, mặc dù một số nghiên cứu đã chứng minh mối liên quan của adiponectin với các yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch vành ở bệnh nhân béo phì hoặc thừa cân [72]. Người ta đã chứng minh rằng tác dụng chống viêm của hormone này phụ thuộc vào mức độ của nó trong máu. Đồng thời, mức độ adiponectin tỷ lệ nghịch với mức độ của các dấu ấn sinh học gây viêm, bao gồm protein phản ứng C và các cytokine gây viêm (interleukin (IL)-6 và IL-10, yếu tố hoại tử khối u (TNF) [73, 74].

Nồng độ adiponectin cao tương quan với tăng độ nhạy insulin và dung nạp glucose [5]. Được biết, tăng cân do VPA không chỉ liên quan đến việc tăng nồng độ insulin và leptin mà còn làm giảm nồng độ adiponectin. Tuy nhiên, cơ chế cơ bản của sự thay đổi nồng độ adiponectin trong VPA-MetS vẫn chưa được biết [73].

3.3.3. Chemerin

Chemerin thuộc nhóm adipokine; nó được sản xuất bởi cả mô mỡ và gan. Ngoài ra, nó còn là một chất hóa học hấp dẫn các tế bào miễn dịch, chẳng hạn như đại thực bào, và thúc đẩy quá trình biệt hóa tế bào mỡ [75]. Chemerin được tiết ra dưới dạng proprotein không hoạt động và biến thành dạng hoạt tính sinh học sau khi phân tách protein ở đầu C. Chemerin và các thụ thể của nó chủ yếu biểu hiện ở mô mỡ, nhưng chemerin đã được chứng minh là đóng một vai trò khác trong cơ chế bệnh sinh của các bệnh viêm nhiễm và chuyển hóa ở nhiều cơ quan, chẳng hạn như mô mỡ, phổi, da, hệ tim mạch, đường sinh sản. , đường tiêu hóa, bộ xương và khớp. Mức độ chemerin cao hơn trong bệnh béo phì và đái tháo đường. hóa chất giải phóng tương quan với chỉ số khối cơ thể (BMI), tỷ lệ eo-hông

release correlates with body mass index (BMI), waist-to-hip ratio, and adipocyte volume, and is also associated with insulin resistance. So, it is considered as one of the biomarkers of MetS [5].

The high plasma levels of chemerin in patients may indicate the involvement of this adipokine in the pathogenesis ofMetS and its role as an early VPA-MetS biomarker. Overall, clinical data indicate that circulating chemerin levels are elevated in patients with obesity, diabetes mellitus, and cardiovascular disease [57,76].

3.3.4. Ghrelin

Ghrelin is a peptide involved in the regulation of appetite and energy balance [1]. Ghrelin has both peripheral and central effects. It is mainly secreted by X/A-like cells in the stomach [77] and also (to a lesser extent) in the small intestine, kidneys, testis, pancreas, and brain [77]. A wide range of the effects on various tissues and organs of the human body is characteristic of ghrelin. It is involved in stimulating the secretion of lactotrophs, corticotrophs, and insulin. Ghrelin also regulates the functions of the gastrointestinal tract and pancreas, glucose, and lipid metabolism, as well as the functions of the cardiovascular system [5]. It affects behavior and sleep in humans. In the brain, ghrelin and its receptor are best known for their critical role in food intake mediated by neuropeptide Y [78] and agouti-related peptide [77]. Ghrelin characteristically increases food intake and body weight through its orexigenic, adipogenic, and soma-totropic properties [79]. In addition, ghrelin plays a regulatory role in growth hormone release [80,81], is involved in learning and memory [82], modulates motivation and reward, and regulates the response to stress. Soon after its discovery in 1999, the interest in ghrelin in the context of epilepsy increased significantly [77]. Ghrelin levels have been shown to be altered in patients with epilepsy, and ghrelin administration in preclinical seizure and epilepsy models has been considered anticonvulsant [77]. However, the exact mechanism of its effects is still to be understood. Ithas also been proven that the level of ghrelin in the blood (plasma) decreases with obesity and increases with anorexia nervosa in humans [83,84]. A progressive decline in basal ghrelin levels is associated with an increase in BMI [85]. The total plasma ghrelin level in patients with obesity and cardiovascular disease is lower than in non-obese patients [77,86]. This explains the interest in ghrelin as a promising VPA-MetS biomarker.

3.3.5. Leptin

Leptin (LEP) is a 16 kDa cytokine-like peptide and a proteo-hormone involved in appetite modulation, energy balance, and weight regulation [5,87]. The primary effect of LEP is manifested in the brain, where the receptor is highly expressed in the hypothalamus. It has been shown that leptin suppresses orexigenic pathways, including neuropeptide Y and the peptide associated with agouti, and activates anorexigenic pathways. A decrease in LEP levels leads to weight gain [88]. Through the effect on the hypothalamus, LEP helps to reduce food intake and increase energy consumption [89]. The serum level of LEP in humans during the period of achieving energy balance (main-

và thể tích tế bào mỡ, đồng thời cũng liên quan đến tình trạng kháng insulin. Vì vậy, nó được coi là một trong những dấu ấn sinh học của MetS [5].

Nồng độ chemerin trong huyết tương cao ở bệnh nhân có thể cho thấy sự liên quan của adipokine này trong cơ chế bệnh sinh của MetS và vai trò của nó như một dấu ấn sinh học VPA-MetS sớm. Nhìn chung, dữ liệu lâm sàng chỉ ra rằng nồng độ chemerin lưu hành tăng cao ở những bệnh nhân béo phì, đái tháo đường và bệnh tim mạch [57,76].

3.3.4. Ghrelin

Ghrelin là một peptide liên quan đến việc điều chỉnh sự thèm ăn và cân bằng năng lượng [1]. Ghrelin có cả tác dụng ngoại vi và trung tâm. Nó chủ yếu được tiết ra bởi các tế bào giống X/A trong dạ dày [77] và cũng (ở mức độ thấp hơn) ở ruột non, thận, tinh hoàn, tuyến tụy và não [77]. Một loạt các tác động lên các mô và cơ quan khác nhau của cơ thể con người là đặc trưng của ghrelin. Nó có liên quan đến việc kích thích tiết lactotrophs, corticotrophs và insulin. Ghrelin cũng điều chỉnh các chức năng của đường tiêu hóa và tuyến tụy, chuyển hóa glucose và lipid, cũng như các chức năng của hệ thống tim mạch [5]. Nó ảnh hưởng đến hành vi và giấc ngủ ở con người. Trong não, ghrelin và thụ thể của nó được biết đến nhiều nhất với vai trò quan trọng trong việc hấp thụ thức ăn qua trung gian neuropeptide Y [78] và peptide liên quan đến agouti [77]. Ghrelin làm tăng lượng thức ăn và trọng lượng cơ thể một cách đặc trưng thông qua các đặc tính orexigenic, adipogen và soma-totropic của nó [79]. Ngoài ra, ghrelin đóng vai trò điều tiết trong việc giải phóng hormone tăng trưởng [80,81], liên quan đến học tập và trí nhớ [82], điều chỉnh động lực và phần thưởng, đồng thời điều chỉnh phản ứng với căng thẳng. Ngay sau khi được phát hiện vào năm 1999, mối quan tâm đến ghrelin trong bối cảnh bệnh động kinh đã tăng lên đáng kể [77]. Mức độ ghrelin đã được chứng minh là thay đổi ở những bệnh nhân bị động kinh, và sử dụng ghrelin trong các mô hình động kinh và động kinh tiền lâm sàng đã được coi là thuốc chống co giật [77]. Tuy nhiên, cơ chế chính xác của tác dụng của nó vẫn còn được hiểu. Người ta cũng đã chứng minh rằng mức độ ghrelin trong máu (huyết tương) giảm khi béo phì và tăng khi mắc chứng chán ăn ở người [83,84]. Mức độ ghrelin cơ bản giảm dần có liên quan đến sự gia tăng chỉ số BMI [85]. Tổng mức ghrelin trong huyết tương ở bệnh nhân béo phì và bệnh tim mạch thấp hơn so với bệnh nhân không béo phì [77,86]. Điều này giải thích sự quan tâm đến ghrelin như một dấu ấn sinh học VPA-MetS đầy hứa hẹn.

3.3.5. leptin

Leptin (LEP) là một peptide giống như cytokine 16 kDa và là một proteo-hormone liên quan đến điều chỉnh sự thèm ăn, cân bằng năng lượng và điều chỉnh cân nặng [5,87]. Tác dụng chính của LEP được biểu hiện trong não, nơi thụ thể được biểu hiện cao ở vùng dưới đồi. Người ta đã chứng minh rằng leptin ngăn chặn các con đường gây chán ăn, bao gồm cả neuropeptide Y và peptide liên quan đến agouti, đồng thời kích hoạt các con đường gây chán ăn. Việc giảm mức LEP dẫn đến tăng cân [88]. Thông qua tác động lên vùng dưới đồi, LEP giúp giảm ăn và tăng tiêu hao năng lượng [89]. Nồng độ LEP huyết thanh ở người trong giai đoạn đạt cân bằng năng lượng (duy trì trọng lượng cơ thể)

taining body weight) correlates with the total amount of fat in the body [90]. This hormone also affects the development of peripheral insulin resistance by weakening the effect of insulin on insulin-sensitive cells. On the other hand, LEP can cause insulin resistance by affecting insulin secretion [91]. People with CVDs have higher LEP levels than people without CVDs [92].

Various authors argue that the level of LEP in blood plasma may be a significant biomarker of VPA-MetS and the risk of developing CVDs [5]. So, some studies have shown an increase in the level of BMI, insulin, and neuropeptide Y at the 3rd month of VPA treatment [74]. It is believed that this increase is also related to the level of insulin and LEP in the blood serum or central and peripheral mechanisms induced by VPA [74]. Elevated serum LEP levels play an important role in VPA-associated weight gain in children [74].

3.3.6. Omentin

Omentin is a newly identified adipokine; it is a protein with a body weight of 38 kDa. Omentin is predominantly expressed in visceral adipose tissue and is secreted mainly from stromal vascular cells rather than adipocytes [93]. The expression of omentin decreases in patients with obesity, insulin resistance, and diabetes mellitus. The plasma level of omentin positively correlates with the serum levels of adiponectin and high-density lipoproteins, but its plasma level negatively correlates with BMI, waist circumference, insulin resistance, triglyceride, and leptin levels. Lower levels of omentin in plasma contribute to the development of insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular diseases in obese or overweight patients. In addition, omentin causes the dilation of blood vessels, helping to reduce the risk of arterial hypertension, and weakens angiogenesis induced by C-reactive protein.

So, omentin has been proposed as a MetS biomarker and a biomarker of endothelial dysfunction in patients with MetS [93]. It has been shown that the level of omentin does not change during treatment with valproate [94], but studies on this topic are also singular, requiring the further study of omentin as a potential metabolic biomarker of VPA-MetS. The study of the plasma level of omentin in the future can help to identify high-risk groups of patients with VPA-induced MetS, so that practicing neurologists and psychiatrists can conduct early interventions and in-depth examinations.

3.3.7. Testosterone

Testosterone is a sex hormone and an anabolic steroid. Testosterone is secreted mainly by the testes in males and, to a lesser extent, by the ovaries in female. It is biosynthesized in several stages from cholesterol and converted into inactive metabolites in the liver. Testosterone is involved in lipid homeostasis in tissues such as the liver, adipose tissue, and skeletal muscle [95]. Low plasma testosterone levels are associated with the development of obesity, insulin resistance, and hypercholesterolemia in men. In addition, men with MetS and diabetes mellitus type 2 have a high prevalence of hypogonadism. MetS and low blood (serum and plasma)

tương quan với tổng lượng chất béo trong cơ thể [90]. Hormone này cũng ảnh hưởng đến sự phát triển của kháng insulin ngoại vi bằng cách làm suy yếu tác dụng của insulin đối với các tế bào nhạy cảm với insulin. Mặt khác, LEP có thể gây kháng insulin bằng cách ảnh hưởng đến bài tiết insulin [91]. Người mắc bệnh CVD có mức độ LEP cao hơn người không mắc bệnh CVD [92].

Nhiều tác giả cho rằng mức độ LEP trong huyết tương có thể là một dấu ấn sinh học quan trọng của VPA-MetS và nguy cơ phát triển bệnh tim mạch [5]. Vì vậy, một số nghiên cứu đã chỉ ra sự gia tăng mức độ BMI, insulin và neuropeptide Y vào tháng thứ 3 của điều trị VPA [74]. Người ta tin rằng sự gia tăng này cũng liên quan đến mức độ insulin và LEP trong huyết thanh hoặc các cơ chế trung ương và ngoại vi do VPA gây ra [74]. Nồng độ LEP trong huyết thanh tăng cao đóng một vai trò quan trọng trong việc tăng cân liên quan đến VPA ở trẻ em [74].

3.3.6. Omentin

Omentin là một adipokine mới được xác định; nó là một loại protein có trọng lượng cơ thể là 38 kDa. Omentin chủ yếu được biểu hiện trong mô mỡ nội tạng và được tiết ra chủ yếu từ tế bào mô đệm mạch máu hơn là tế bào mỡ [93]. Biểu hiện của omentin giảm ở bệnh nhân béo phì, kháng insulin và đái tháo đường. Nồng độ omentin trong huyết tương tương quan thuận với nồng độ adiponectin và lipoprotein mật độ cao trong huyết thanh, nhưng nồng độ trong huyết tương của nó có tương quan nghịch với BMI, chu vi vòng eo, kháng insulin, triglycerid và nồng độ leptin. Nồng độ omentin trong huyết tương thấp hơn góp phần vào sự phát triển của tình trạng kháng insulin, đái tháo đường týp 2 và các bệnh tim mạch ở bệnh nhân béo phì hoặc thừa cân. Ngoài ra, omentin còn làm giãn mạch máu, giúp giảm nguy cơ tăng huyết áp động mạch và làm suy yếu quá trình hình thành mạch do protein phản ứng C gây ra.

Vì vậy, omentin đã được đề xuất như một dấu ấn sinh học của MetS và là dấu ấn sinh học của rối loạn chức năng nội mô ở bệnh nhân mắc MetS [93]. Người ta đã chứng minh rằng mức độ omentin không thay đổi trong quá trình điều trị bằng valproate [94], nhưng các nghiên cứu về chủ đề này cũng rất đơn lẻ, đòi hỏi phải nghiên cứu thêm về omentin như một dấu ấn sinh học chuyển hóa tiềm năng của VPA-MetS. Nghiên cứu về nồng độ omentin trong huyết tương trong tương lai có thể giúp xác định các nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao mắc MetS do VPA gây ra, để các nhà thần kinh học và bác sĩ tâm thần thực hành có thể tiến hành các can thiệp sớm và kiểm tra chuyên sâu.

3.3.7. Testosterone

Testosterone là một hormone giới tính và một steroid đồng hóa. Testosterone được tiết ra chủ yếu ở tinh hoàn ở nam giới và ở mức độ thấp hơn là ở buồng trứng ở nữ giới. Nó được sinh tổng hợp trong một số giai đoạn từ cholesterol và chuyển thành các chất chuyển hóa không hoạt động trong gan. Testosterone có liên quan đến cân bằng nội môi lipid trong các mô như gan, mô mỡ và cơ xương [95]. Nồng độ testosterone trong huyết tương thấp có liên quan đến sự phát triển của bệnh béo phì, kháng insulin và tăng cholesterol máu ở nam giới. Ngoài ra, nam giới mắc bệnh MetS và đái tháo đường týp 2 có tỷ lệ suy sinh dục cao. MetS và lượng máu thấp (huyết thanh và huyết tương)

testosterone levels are independently associated with an increase in all-cause mortality and cardiovascular mortality.

The serum and plasma levels of testosterone are associated with VPA-MetS development. Studies have shown a higher prevalence of MetS in patients with low testosterone levels [95]. Firstly, VPA-induced obesity and hyperinsulinemia can inhibit the synthesis of sex hormone binding globulin and, consequently, the levels of circulating testosterone. Secondly, low total testosterone and sex hormone-binding globulin levels in men correlate with hyperinsulinism and elevated inflammatory cytokines that accompany obesity and an increased waist circumference [96]. However, the results of previous studies are controversial, as there are studies confirming an increase in the testosterone levels in women taking VPA [97–99].

3.3.8. Parathyroid Hormone

Parathyroid hormone is a polypeptide that is synthesized and cleaved into its active form in the parathyroid gland [100]. It is involved in the control of blood calcium levels, as well as phosphorus and vitamin D levels. Parathyroid hormone is also associated with the development of CVDs. A positive correlation was shown between the level of parathyroid hormone and MetS among the elderly and in patients with pathological obesity. Although higher levels of this hormone have been associated with an increased risk of cardiovascular diseases, insulin resistance, arterial hypertension, and obesity in a number of studies, there is no consensus on parathyroid hormone as a biomarker of MetS yet.

With the chronic intake of VPA, the risk of bone fractures in patients with epilepsy increases, as a result of a deterioration in bone metabolism [101], which a number of authors associate with VPA-induced disturbances in the formation of parathyroid hormone [102,103]. However, the clinical significance of parathyroid hormone as a biomarker of VPA-induced MetS needs to be clarified.

3.3.9. Thyroid Stimulating Hormone

Thyroid-stimulating hormone (TSH) is produced by the pituitary gland. TSH stimulates the production of thyroid hormones, including thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3). Elevated serum levels of TSH are associated with dyslipidemia [5]. In people with serum TSH levels at the upper limit of the normal range (2.5–4.5 mcg/L), the level of biomarkers and anthropometric indicators of obesity were increased, and the level of TG was increased, as well as a high risk of developing MetS. In recent years, there has been increasing evidence that thyroid dysfunction affects the metabolism of lipids and glucose, blood pressure, and BMI, which are associated with various metabolic parameters and can lead to the development or aggravation of the components of VPA-induced MetS.

VPA-induced thyroid dysfunction may interfere with growth and development in children and adversely affect endocrine hemostasis in adults [104]. Elevated serum levels of TSH may also be associated with an increased incidence of VPA-induced

nồng độ testosterone có liên quan độc lập với sự gia tăng tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân và tỷ lệ tử vong do tim mạch.

Nồng độ testosterone trong huyết thanh và huyết tương có liên quan đến sự phát triển VPA-MetS. Các nghiên cứu đã chỉ ra tỷ lệ mắc bệnh MetS cao hơn ở những bệnh nhân có mức testosterone thấp [95]. Đầu tiên, bệnh béo phì và tăng insulin máu do VPA gây ra có thể ức chế quá trình tổng hợp globulin liên kết với hormone giới tính và do đó, làm giảm nồng độ testosterone lưu hành. Thứ hai, tổng lượng testosterone thấp và nồng độ globulin liên kết với hormone giới tính ở nam giới tương quan với cường insulin và tăng các cytokine gây viêm đi kèm với béo phì và vòng eo tăng lên [96]. Tuy nhiên, kết quả của các nghiên cứu trước đây đang gây tranh cãi, vì có những nghiên cứu xác nhận sự gia tăng nồng độ testosterone ở phụ nữ dùng VPA [97–99].

3.3.8. Hormone tuyến cận giáp

Hormone tuyến cận giáp là một polypeptide được tổng hợp và phân tách thành dạng hoạt động trong tuyến cận giáp [100]. Nó liên quan đến việc kiểm soát nồng độ canxi trong máu, cũng như nồng độ phốt pho và vitamin D. Hormone tuyến cận giáp cũng liên quan đến sự phát triển của CVD. Một mối tương quan tích cực đã được thể hiện giữa mức độ hormone tuyến cận giáp và MetS ở người cao tuổi và bệnh nhân béo phì bệnh lý. Mặc dù nồng độ hormone này cao hơn có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc các bệnh tim mạch, kháng insulin, tăng huyết áp động mạch và béo phì trong một số nghiên cứu, vẫn chưa có sự đồng thuận về hormone tuyến cận giáp như một dấu ấn sinh học của MetS.

Với việc sử dụng VPA mãn tính, nguy cơ gãy xương ở bệnh nhân động kinh tăng lên, do sự suy giảm chuyển hóa xương [101], một số tác giả liên quan đến rối loạn do VPA gây ra trong quá trình hình thành hormone tuyến cận giáp [102,103]. Tuy nhiên, ý nghĩa lâm sàng của hormone tuyến cận giáp như một dấu ấn sinh học của MetS do VPA gây ra cần phải được làm rõ.

3.3.9. Hormone kích thích tuyến giáp

Hormone kích thích tuyến giáp (TSH) được sản xuất bởi tuyến yên. TSH kích thích sản xuất hormone tuyến giáp, bao gồm thyroxine (T4) và triiodothyronine (T3). Nồng độ TSH trong huyết thanh tăng cao có liên quan đến rối loạn lipid máu [5]. Ở những người có nồng độ TSH huyết thanh ở giới hạn trên của phạm vi bình thường (2,5–4,5 mcg/L), mức độ dấu ấn sinh học và các chỉ số nhân trắc học về béo phì tăng lên, mức độ TG cũng tăng lên, cũng như nguy cơ mắc bệnh cao. phát triển MetS. Trong những năm gần đây, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy rối loạn chức năng tuyến giáp ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa lipid và glucose, huyết áp và BMI, có liên quan đến các thông số chuyển hóa khác nhau và có thể dẫn đến sự phát triển hoặc làm trầm trọng thêm các thành phần của MetS do VPA gây ra.

Rối loạn chức năng tuyến giáp do VPA gây ra có thể cản trở sự tăng trưởng và phát triển ở trẻ em và ảnh hưởng xấu đến quá trình cầm máu nội tiết ở người lớn [104]. Nồng độ TSH trong huyết thanh tăng cao cũng có thể liên quan đến việc tăng tỷ lệ mắc bệnh béo phì do VPA gây ra [105].

obesity [105]. Many publications note that an increased concentration of TSH is associated with the development of MetS [1]. The study by Güngör et al. [106] demonstrated that the levels of thyroid hormones in the blood serum of children with epilepsy aged 15 months to 16 years changed after 12 months of taking VPA compared to the period before the start of therapy. The serum levels of TSH and free triiodothyronine were significantly higher at the 12th month of treatment with VPA and phenobarbital (PB) compared with the start of therapy and with the control group, and subclinical hypothyroidism at the 12th month was detected in 15.2% of children treated with VPA, versus 2.9% of children treated with PB.When compared with the values before treatment, there was a statistically significant difference in the frequency of subclinical hypo-thyroidism in the VPA group and there was no significant difference in the PB group. The results of this study are interesting because VPA inhibits the microsomal enzyme systems of the liver. Although, other researchers have shown that enzyme-inducing liver antiepileptic drugs such as PB, carbamazepine (CMZ), and phenytoin (PH) induced the P450 liver enzyme system, resulting in decreased serum thyroxine (T4) and free thyroxine (fT4) levels [104]. Nevertheless, it is recognized that the thyroid function in patients taking VPA for a long time should be monitored regularly.

Glucuronosyltransferase (UGT) may also be responsible for glucuronidation and play a role in thyroid hormone metabolism, as high levels of UGT have been observed following VPA exposure in some studies [104]. Because VPA is an established liver inhibitor, it may have some effect on thyroid hormone metabolism. However, the mechanisms of VPAinduced thyroid dysfunction have not been well established. So, a VPA-mediated decrease in serum T4-binding globulin concentration, a shift away from protein binding sites, and a decrease in T4 50-deiodinase activity are all possible explanations. In addition to the GABA stimulatory properties of VPA, GABA can inhibit the release of somatostatin, which inhibits TSH secretion. VPA can also lead to a deficiency of zinc and selenium, which play an important role in the synthesis of thyroid hormones. A significant effect of VPA on serum T4 and TSH was shown. T4 was significantly reduced while TSH levels were increased. (T4: SMD = −0.384; 95% CI, −0.5989 to −0.199; TSH: SMD = 0.942; 95% CI, 0.664–1.20) [104,107]. In patients taking VPA, the thyroxine and free thyroxine levels were significantly reduced, while the thyroid-stimulating hormone (TSH) levels were significantly elevated during 6, 12, and 24 months of VPA therapy [108]. However, there has been insufficient research on the relationship between VPA mono-therapy, elevated serum TSH levels, and VPA-MetS. Nevertheless, it is recognized that the thyroid function in patients taking VPA for a long time should be monitored regularly. This biomarker of VPA-MetC may be a promising.

3.4. Other Organic Compounds

Direct and Total Bilirubin

Bilirubin is a bile pigment that is formed during the breakdown of hemoglobin, or rather heme—an iron–containing protein in the composition of hemoglobin contained in red blood cells. At the same time, the metalloprotein hemoglobin is released from

Nhiều ấn phẩm lưu ý rằng nồng độ TSH tăng lên có liên quan đến sự phát triển của MetS [1]. Nghiên cứu của Güngör et al. [106] đã chứng minh rằng nồng độ hormone tuyến giáp trong huyết thanh của trẻ em bị động kinh từ 15 tháng đến 16 tuổi đã thay đổi sau 12 tháng dùng VPA so với giai đoạn trước khi bắt đầu điều trị. Nồng độ huyết thanh của TSH và triiodothyronine tự do cao hơn đáng kể vào tháng thứ 12 điều trị bằng VPA và phenobarbital (PB) so với khi bắt đầu điều trị và với nhóm đối chứng, và suy giáp cận lâm sàng ở tháng thứ 12 được phát hiện ở 15,2% trẻ em được điều trị bằng VPA, so với 2,9% trẻ em được điều trị bằng PB. Khi so sánh với các giá trị trước khi điều trị, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tần suất suy giáp cận lâm sàng ở nhóm VPA và không có sự khác biệt đáng kể ở nhóm PB. Kết quả của nghiên cứu này rất thú vị vì VPA ức chế hệ thống enzyme microsome của gan. Mặc dù, các nhà nghiên cứu khác đã chỉ ra rằng các loại thuốc chống động kinh ở gan gây cảm ứng enzym như PB, carbamazepine (CMZ) và phenytoin (PH) gây ra hệ thống enzym gan P450, dẫn đến giảm nồng độ thyroxine huyết thanh (T4) và thyroxine tự do (fT4) [104]. Tuy nhiên, người ta nhận ra rằng chức năng tuyến giáp ở bệnh nhân dùng VPA trong thời gian dài nên được theo dõi thường xuyên.

Glucuronosyltransferase (UGT) cũng có thể chịu trách nhiệm cho quá trình glucuronid hóa và đóng vai trò trong quá trình chuyển hóa hormone tuyến giáp, vì nồng độ UGT cao đã được quan sát thấy sau khi tiếp xúc với VPA trong một số nghiên cứu [104]. Vì VPA là một chất ức chế gan đã được thiết lập nên nó có thể có một số ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa hormone tuyến giáp. Tuy nhiên, các cơ chế rối loạn chức năng tuyến giáp do VPA gây ra vẫn chưa được thiết lập rõ ràng. Vì vậy, sự giảm nồng độ globulin gắn với T4 trong huyết thanh qua trung gian VPA, sự dịch chuyển khỏi các vị trí gắn với protein và giảm hoạt động của T4 50-deiodinase đều có thể được giải thích. Ngoài các đặc tính kích thích GABA của VPA, GABA có thể ức chế giải phóng somatostatin, ức chế bài tiết TSH. VPA cũng có thể dẫn đến thiếu kẽm và selen, đóng vai trò quan trọng trong quá trình tổng hợp hormone tuyến giáp. Tác dụng đáng kể của VPA đối với T4 và TSH huyết thanh đã được chứng minh. T4 giảm đáng kể trong khi mức TSH tăng lên. (T4: SMD = −0,384; KTC 95%, −0,5989 đến −0,199; TSH: SMD = 0,942; KTC 95%, 0,664–1,20) [104,107]. Ở những bệnh nhân dùng VPA, nồng độ thyroxine và thyroxine tự do giảm đáng kể, trong khi nồng độ hormone kích thích tuyến giáp (TSH) tăng đáng kể trong 6, 12 và 24 tháng điều trị VPA [108]. Tuy nhiên, vẫn chưa có đầy đủ nghiên cứu về mối quan hệ giữa đơn trị liệu VPA, nồng độ TSH huyết thanh tăng cao và VPA-MetS. Tuy nhiên, người ta nhận ra rằng chức năng tuyến giáp ở bệnh nhân dùng VPA trong thời gian dài nên được theo dõi thường xuyên. Dấu ấn sinh học này của VPA-MetC có thể là một triển vọng.

3.4. Các hợp chất hữu cơ khác

Bilirubin trực tiếp và toàn phần

Bilirubin là một sắc tố mật được hình thành trong quá trình phân hủy huyết sắc tố, hay đúng hơn là heme—một loại protein chứa sắt trong thành phần của huyết sắc tố chứa trong các tế bào hồng cầu. Đồng thời, metallicoprotein hemoglobin được giải phóng từ

the dead cells, consisting of an iron-containing part, heme, and a protein component, globin. Iron is split off from heme, which is reused as a necessary component of enzymes and other protein structures, and heme proteins are converted into bilirubin. Indirect (unconjugated) bilirubin with the help of albumins is delivered by the blood to the liver, where, thanks to the enzyme glucuronyltransferase, it combines with glucuronic acid and forms direct (conjugated) bilirubin. The bound fraction of the pigment practically does not enter the blood and is normally excreted with bile. Bilirubin is a potentially toxic metabolite [109]. However, it has antioxidant and anti-inflammatory properties, including the ability to absorb ROS and inhibit LDL oxidation. In addition, bilirubin is involved in suppressing the expression of cell adhesion molecules, vascular cell adhesion molecules 1 (VCAM-1), and intercellular adhesion 1 (ICAM-1) in vitro [110]. A moderately elevated level of bilirubin is negatively associated with the development of cardiovascular diseases and other diseases mediated by oxidative stress [1]. Low serum direct bilirubin is associated with an initial and subsequent CVD diagnosis, MetS criteria at baseline, and rapid glucose criteria at follow-up. The serum level of indirect bilirubin is associated with the MetS criteria only at the initial stage of the development of this disorder. Bilirubin intake increases with pathological obesity and MetS due to increased oxidative stress. This, in turn, leads to a decrease in the serum level of bilirubin, the development of endothelial dysfunction, and an increased risk of CVDs, since the antioxidant properties of bilirubin weaken. There is a relationship between the serum level of direct bilirubin and the risk of CVDs [111–113]. The causes of valproate-induced hepatotoxicity are active [14]. The results of these studies demonstrate that VPA-reactive (toxic) metabolites inhibit the mitochondrial β-oxidation pathway of many endogenous and exogenous compounds in the liver. These metabolites increase the formation of ROS and cause excessive oxidative stress. In addition, there is no doubt about the genetic predisposition of valproates to this ADR, including polymorphisms of the genes of mitochondrial carbamoyl phosphate synthase I (the CPS1 gene), mitochondrial polymerase gamma (the POLG gene), glutathione S-transferase (the GST gene), mitochondrial superoxide dismutase 2 (the SOD2 gene), uridine diphosphategluco-syltransferase (the UGT family genes), and genes encoding key cytochrome P450 (CYP) isoenzymes involved in the metabolism of VPA and its reactive metabolites in the liver (for example, the CYP2C9 gene) [114]. In addition, VPA reduces the binding of bilirubin to plasma proteins and slows down the rate of its excretion from the human body. The combined effect of these mechanisms may explain the prospects for using the levels of direct and indirect bilirubin as a metabolic biomarker of VPA-MetS.

3.5. Proteins

3.5.1. Adipocyte Fatty Acid Binding Protein

Adipocyte fatty acid binding protein (A-FABP) is a small lipid-binding protein that is an adipokine. It is produced predo-minantly by adipocytes, but is also produced by macrophages and endothelial cells [115]. The association between a MetS diagnosis and serum A-FABP levels had a sensitivity of 40% and a specificity of 99% at a protein level of 16 mg/L [1].

các tế bào chết, bao gồm một phần chứa sắt, heme, và một thành phần protein, globin. Sắt được tách ra khỏi heme, được tái sử dụng như một thành phần cần thiết của các enzym và các cấu trúc protein khác, và các protein heme được chuyển đổi thành bilirubin. Bilirubin gián tiếp (không liên hợp) với sự trợ giúp của albumin được máu đưa đến gan, tại đây, nhờ enzym glucuronyltransferase, nó kết hợp với axit glucuronic và tạo thành bilirubin trực tiếp (liên hợp). Phần ràng buộc của sắc tố thực tế không đi vào máu và thường được bài tiết qua mật. Bilirubin là một chất chuyển hóa có khả năng gây độc [109]. Tuy nhiên, nó có đặc tính chống oxy hóa và chống viêm, bao gồm khả năng hấp thụ ROS và ức chế quá trình oxy hóa LDL. Ngoài ra, bilirubin có liên quan đến việc ngăn chặn sự biểu hiện của các phân tử kết dính tế bào, phân tử kết dính tế bào mạch máu 1 (VCAM-1) và kết dính giữa các tế bào 1 (ICAM-1) trong ống nghiệm [110]. Nồng độ bilirubin tăng vừa phải có liên quan tiêu cực đến sự phát triển của các bệnh tim mạch và các bệnh khác do stress oxy hóa gây ra [1]. Bilirubin trực tiếp trong huyết thanh thấp có liên quan đến chẩn đoán CVD ban đầu và sau đó, tiêu chí MetS lúc ban đầu và tiêu chí glucose nhanh khi theo dõi. Nồng độ bilirubin gián tiếp trong huyết thanh chỉ liên quan đến tiêu chí MetS ở giai đoạn đầu của quá trình phát triển rối loạn này. Lượng bilirubin tăng lên khi béo phì bệnh lý và MetS do tăng stress oxy hóa. Ngược lại, điều này dẫn đến giảm nồng độ bilirubin trong huyết thanh, phát triển rối loạn chức năng nội mô và tăng nguy cơ mắc bệnh CVD, do đặc tính chống oxy hóa của bilirubin bị suy yếu. Có mối quan hệ giữa nồng độ bilirubin trực tiếp trong huyết thanh và nguy cơ mắc bệnh tim mạch [111–113]. Các nguyên nhân gây nhiễm độc gan do valproate đang hoạt động [14]. Kết quả của những nghiên cứu này chứng minh rằng các chất chuyển hóa phản ứng (độc hại) với VPA ức chế con đường oxy hóa β ty thể của nhiều hợp chất nội sinh và ngoại sinh trong gan. Các chất chuyển hóa này làm tăng sự hình thành ROS và gây ra stress oxy hóa quá mức. Ngoài ra, không có nghi ngờ gì về khuynh hướng di truyền của valproate đối với ADR này, bao gồm tính đa hình của các gen của enzyme carbamoyl phosphate synthase I (gen CPS1), gamma polymerase ty thể (gen POLG), glutathione S-transferase (GST). ty thể), superoxide dismutase 2 của ty thể (gen SOD2), uridine diphosphategluco-syltransferase (các gen thuộc họ UGT) và các gen mã hóa các isoenzyme quan trọng của cytochrom P450 (CYP) tham gia vào quá trình chuyển hóa VPA và các chất chuyển hóa phản ứng của nó trong gan (ví dụ: , gen CYP2C9) [114]. Ngoài ra, VPA làm giảm sự gắn kết của bilirubin với protein huyết tương và làm chậm tốc độ bài tiết ra khỏi cơ thể con người. Tác động kết hợp của các cơ chế này có thể giải thích triển vọng sử dụng mức độ bilirubin trực tiếp và gián tiếp như một dấu ấn sinh học chuyển hóa của VPA-MetS.

3.5. protein

3.5.1. Protein liên kết axit béo adipocyte

Protein liên kết với axit béo tế bào mỡ (A-FABP) là một protein liên kết với lipid nhỏ là một adipokine. Nó được sản xuất chủ yếu bởi các tế bào mỡ, nhưng cũng được sản xuất bởi các đại thực bào và tế bào nội mô [115]. Mối liên quan giữa chẩn đoán MetS và nồng độ A-FABP trong huyết thanh có độ nhạy 40% và độ đặc hiệu 99% ở mức protein 16 mg/L [1].

Usually, the patients with familial combined hyperlipidemia and nonalcoholic fatty liver disease have high serum levels of A-FABP [115,116]. Increased serum levels of A-FABP are also associated with left ventricular diastolic dysfunction in MetScomorbid obesity and cardiometabolic disorders [117]. This biomarker may be a prognostic factor for the psychopharmacotherapy-induced MetS development [5], including VPAMetS [118]. These biomarkers have been known for many years but are still not fully understood. A critical mechanism for VPA-induced steatosis and fatty liver may be the VPAinduced inhibition of enzyme carnitine palmitoyltransferase Iα (CPT1α) [113]. Additionally, CD36-dependent lipid uptake, TG synthesis, and lipid droplet formation are involved in VPA-induced steatosis [118]. A repeated dosing of VPA modulates both the gene expression and DNA methylation levels of the PPARα gene, the PPARγ gene, and the CD36 gene in hepatocytes in humans [119]. Thus, the results of previously conducted studies demonstrate the complex mechanisms of the involvement of VPA in the development of fatty liver disease and an increase in serum levels of A-FABP [118]. So, A-FABP may become a new metabolic biomarker for VPA-MetS in the future.

3.5.2. C-Peptide

C-peptide is a polypeptide formed when proinsulin is cleaved by peptidases. Together with the formed insulin, C-peptide is secreted into the bloodstream [120]. It is produced in equal molar amounts relative to insulin, mainly by the kidneys. C-peptide has a half-life 3–4 times longer than that of insulin [120]. It is used to diagnose insulin-dependent diseases and may be a biomarker for VPA-MetS monitoring [121]. Since there is one molecule of C-peptide for every insulin molecule, it is a good biomarker for assessing the amount of endogenous insulin. The level of C-peptide is higher in patients with hyperglycemia and diabetes mellitus [122]. The role of C-peptide is considered as a prognostic biomarker of cardiovascular pathologies [74,123] in patients with VPA-MetS.

3.5.3. Cystatin-C

Cystatin-C (cys-C) is a 15 kDa protein. All cells with a nucleus produce cys-C, and in humans it is found in almost all tissues and body fluids. This protein acts as a negative regulator of pro-atherogenic cysteine proteases [124] and is considered as a potential sensitive biomarker of changes in glomerular filtration in the kidneys, SVDs, and MetS [5,125–128], because cys-C is a powerful inhibitor of cysteine protease, which plays a pleio-tropic role in the pathophysiology of human vessels. Patients with high serum cis-C levels are at the greatest risk of CVDs (even with mild renal dysfunction), and patients with very high serum cis-C levels usually have arterial hypertension, dyslipid-emia, high BMI, and higher serum levels of C-reactive protein. The elevated serum levels of circulating cis-C is associated with the risk of atherosclerosis, coronary heart disease, stroke, and MetS. This association does not depend on kidney function, determined by formulas based on creatinine or other risk factors for the development of SVDs and MetS. However, the role of cys-C as a metabolic biomarker for VPA-MetS development needs further research.

Thông thường, những bệnh nhân bị tăng lipid máu kết hợp có tính chất gia đình và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu có nồng độ A-FABP trong huyết thanh cao [115,116]. Nồng độ A-FABP trong huyết thanh tăng cũng liên quan đến rối loạn chức năng tâm trương thất trái ở bệnh béo phì và rối loạn chuyển hóa tim do MetScomorbid [117]. Dấu ấn sinh học này có thể là một yếu tố tiên lượng cho sự phát triển của MetS do liệu pháp tâm thần [5], bao gồm VPAMetS [118]. Những dấu ấn sinh học này đã được biết đến trong nhiều năm nhưng vẫn chưa được hiểu đầy đủ. Một cơ chế quan trọng đối với gan nhiễm mỡ và gan nhiễm mỡ do VPA gây ra có thể là do VPA ức chế enzym carnitine palmitoyltransferase Iα (CPT1α) do VPA gây ra [113]. Ngoài ra, sự hấp thu lipid phụ thuộc vào CD36, tổng hợp TG và hình thành giọt lipid có liên quan đến chứng nhiễm mỡ do VPA gây ra [118]. Một liều lặp lại của VPA điều chỉnh cả biểu hiện gen và mức độ methyl hóa DNA của gen PPARα, gen PPARγ và gen CD36 trong tế bào gan ở người [119]. Do đó, kết quả của các nghiên cứu được tiến hành trước đây đã chứng minh các cơ chế phức tạp về sự tham gia của VPA trong sự phát triển của bệnh gan nhiễm mỡ và sự gia tăng nồng độ A-FABP trong huyết thanh [118]. Vì vậy, A-FABP có thể trở thành một dấu ấn sinh học chuyển hóa mới cho VPA-MetS trong tương lai.

3.5.2. C-Peptit

C-peptide là một polypeptide được hình thành khi proinsulin bị cắt bởi peptidase. Cùng với insulin được hình thành, C-peptide được tiết vào máu [120]. Nó được sản xuất với số lượng mol bằng nhau so với insulin, chủ yếu là do thận. C-peptide có thời gian bán hủy dài hơn 3–4 lần so với insulin [120]. Nó được sử dụng để chẩn đoán các bệnh phụ thuộc insulin và có thể là dấu ấn sinh học để theo dõi VPA-MetS [121]. Vì có một phân tử C-peptide cho mỗi phân tử insulin nên nó là một dấu ấn sinh học tốt để đánh giá lượng insulin nội sinh. Mức độ C-peptide cao hơn ở những bệnh nhân bị tăng đường huyết và đái tháo đường [122]. Vai trò của C-peptide được coi là dấu ấn sinh học tiên lượng bệnh lý tim mạch [74,123] ở bệnh nhân mắc VPA-MetS.

3.5.3. Cystatin-C

Cystatin-C (cys-C) là một protein 15 kDa. Tất cả các tế bào có nhân đều tạo ra cys-C, và ở người chất này được tìm thấy trong hầu hết các mô và dịch cơ thể. Protein này hoạt động như một chất điều chỉnh tiêu cực của protease cysteine tiền xơ vữa [124] và được coi là một dấu ấn sinh học nhạy cảm tiềm ẩn về những thay đổi trong quá trình lọc cầu thận ở thận, SVD và MetS [5,125–128], bởi vì cys-C là một chất mạnh. chất ức chế protease cysteine, đóng vai trò pleio-tropic trong sinh lý bệnh của mạch máu người. Bệnh nhân có nồng độ cis-C huyết thanh cao có nguy cơ mắc bệnh tim mạch cao nhất (ngay cả khi bị rối loạn chức năng thận nhẹ) và bệnh nhân có nồng độ cis-C huyết thanh rất cao thường bị tăng huyết áp động mạch, rối loạn lipid máu, BMI cao và nồng độ cis-C trong huyết thanh cao hơn. protein phản ứng C. Nồng độ cis-C trong huyết thanh tăng cao có liên quan đến nguy cơ xơ vữa động mạch, bệnh tim mạch vành, đột quỵ và MetS. Mối liên quan này không phụ thuộc vào chức năng thận, được xác định bởi các công thức dựa trên creatinine hoặc các yếu tố nguy cơ khác đối với sự phát triển của SVD và MetS. Tuy nhiên, vai trò của cys-C như một dấu ấn sinh học trao đổi chất để phát triển VPA-MetS cần được nghiên cứu thêm.

3.5.4. Ferritin

Ferritin is the main iron storage protein. It is necessary for iron homeostasis and participates in a wide range of physiological and pathological processes in the human body. It is synthesized in hepatocytes [129]. The serum ferritin level is mainly used as a biomarker of total iron reserves in the body. High serum ferritin levels are associated with SVD, coronary heart disease, cancer, and adverse outcomes after stem cell transplantation. In addition, studies describe new functions of ferritin independent of iron accumulation, including its relationship with the development of MetS and hereditary metabolic diseases (familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia) [130]. The risk of myocardial infarction in men with serum ferritin levels > 200 mcg/L was 2.2 times higher than in men with normal serum levels of this biomarker. At the same time, the positive correlation between serum ferritin levels and the risk of myocardial infarction is higher in current or former smokers.

However, the results of previous studies are not unambiguous, since some studies have shown no change in ferritin levels against the background of developed VPA-induced anemia [131,132] and aplastic syndrome [133], while other studies have demonstrated an increase in ferritin levels after 2–3 years of taking valproates, especially in men over 60 years of age [132,134]. So, the levels of ferritin as a metabolic biomarker for the development of VPA-MetS requires further study.

3.5.5. Fibrinogen

Fibrinogen is a soluble plasma glycoprotein synthesized by the liver. It is converted by thrombin to fibrin during blood coagulation [135]. High plasma fibrinogen levels contribute to an increased risk of CVDs in people with diabetes [136]. Hyperfibrinogenemia has long been considered as a MetS biomarker [137].

ADRs such as thrombocytopenia have been reported with VPA; abnormal platelet function; a decrease in the concentration of von Willebrand factor; abnormal bleeding time; and activated partial thromboplastin time (APTT) with reduced fibrinogen (Fbg) and prolonged prothrombin time (PT) [135,138]. The level of fibrinogen is considered as a clinically significant metabolic biomarker of VPA-MetS, which is important to consider in real clinical practice.

3.5.6. Fibroblast Growth Factor 21

Fibroblast growth factor (FGF-21) is a polypeptide produced predominantly in liver tissues [139]. It has a beneficial effect on glucose and lipid metabolism and has a high sensitivity to insulin [1]. The serum levels of FGF-21 were significantly higher in overweight/obese people than in normal or underweight people. FGF-21 levels were positively correlated with obesity, fasting insulin, and triglycerides and negatively correlated with LDL levels [140]. VPA is known to have potential ADRs such as hepatotoxicity. FGF21 is a functional cytokine for metabolic regulation [141], including in patients taking VPA. Serological evidence suggests that patients with epilepsy treated with VPA

3.5.4. Ferritin

Ferritin là protein dự trữ sắt chính. Nó cần thiết cho cân bằng nội môi sắt và tham gia vào một loạt các quá trình sinh lý và bệnh lý trong cơ thể con người. Nó được tổng hợp trong tế bào gan [129]. Mức độ ferritin huyết thanh chủ yếu được sử dụng như một dấu ấn sinh học của tổng lượng sắt dự trữ trong cơ thể. Nồng độ ferritin huyết thanh cao có liên quan đến SVD, bệnh tim mạch vành, ung thư và các kết quả bất lợi sau khi ghép tế bào gốc. Ngoài ra, các nghiên cứu mô tả các chức năng mới của ferritin không phụ thuộc vào sự tích tụ sắt, bao gồm mối quan hệ của nó với sự phát triển của MetS và các bệnh chuyển hóa di truyền (tăng lipid máu kết hợp có tính chất gia đình và tăng triglyceride máu có tính chất gia đình) [130]. Nguy cơ nhồi máu cơ tim ở nam giới có nồng độ ferritin huyết thanh > 200 mcg/L cao hơn 2,2 lần so với nam giới có nồng độ dấu ấn sinh học này trong huyết thanh bình thường. Đồng thời, mối tương quan thuận giữa nồng độ ferritin huyết thanh và nguy cơ nhồi máu cơ tim cao hơn ở những người hút thuốc hiện tại hoặc trước đây.

Tuy nhiên, kết quả của các nghiên cứu trước đây không rõ ràng, vì một số nghiên cứu cho thấy không có sự thay đổi về mức độ ferritin trong bối cảnh thiếu máu do VPA phát triển [131,132] và hội chứng bất sản [133], trong khi các nghiên cứu khác đã chứng minh sự gia tăng mức độ ferritin sau 2–3 năm dùng valproates, đặc biệt ở nam giới trên 60 tuổi [132,134]. Vì vậy, mức độ ferritin như một dấu ấn sinh học trao đổi chất để phát triển VPA-MetS cần được nghiên cứu thêm.

3.5.5. fibrinogen

Fibrinogen là một glycoprotein huyết tương hòa tan được tổng hợp bởi gan. Nó được chuyển đổi bởi thrombin thành fibrin trong quá trình đông máu [135]. Nồng độ fibrinogen trong huyết tương cao góp phần làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch ở những người mắc bệnh tiểu đường [136]. Tăng fibrinogenemia từ lâu đã được coi là một dấu ấn sinh học của MetS [137].

Các ADR như giảm tiểu cầu đã được báo cáo với VPA; chức năng tiểu cầu bất thường; giảm nồng độ của yếu tố von Willebrand; thời gian chảy máu bất thường; và kích hoạt thời gian thromboplastin từng phần (APTT) với giảm fibrinogen (Fbg) và kéo dài thời gian prothrombin (PT) [135,138]. Mức độ fibrinogen được coi là một dấu ấn sinh học chuyển hóa có ý nghĩa lâm sàng của VPA-MetS, điều quan trọng cần xem xét trong thực hành lâm sàng thực tế.

3.5.6. Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 21

Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF-21) là polypeptide được sản xuất chủ yếu trong mô gan [139]. Có lợi đối với chuyển hóa glucose và lipid và có độ nhạy cao với insulin [1]. Nồng độ FGF-21 trong huyết thanh cao hơn đáng kể ở những người thừa cân, béo phì so với người bình thường hoặc thiếu cân. Nồng độ FGF-21 có mối tương quan thuận với bệnh béo phì, insulin lúc đói và chất béo trung tính và có mối tương quan nghịch với mức LDL [140]. VPA được biết là có các ADR tiềm ẩn như nhiễm độc gan. FGF21 là một cytokine chức năng để điều hòa chuyển hóa [141], bao gồm cả ở những bệnh nhân dùng VPA. Bằng chứng huyết thanh học cho thấy bệnh nhân động kinh được điều trị bằng VPA

also have markedly elevated levels of FGF21 in plasma samples [141]. In patients with bipolar affective disorder, FGF21 levels were significantly elevated after VPA treatment, and high FGF21 levels were significantly correlated with treatment outcome and the development of MetS. These results suggested that FGF21 may be a common metabolic biomarker for the development of VPA-MetS [142,143].

3.5.7. Monocyte Chemoattractant Protein-1

Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is one of the key chemokines that regulates the migration and infiltration of monocytes/macrophages. It is secreted by adipocytes. Both MCP-1 and its receptor have been demonstrated to be induced and involved in various diseases. MCP-1 plays an important role in atherosclerosis development [144]. Diabetic patients and patients with MetS have high levels of MCP-1; it is associated with a mild systemic inflammatory response [145,146]. Experiments have shown a significant increase in the level of monocytic chemoattractant protein-1 on VPA therapy [147]. Other studies have shown the inhibition of MCP-1 by valproates [148]. These results demonstrate that MCP-1 can be considered as a potential metabolic biomarker for VPA-MetS.

3.5.8. Plasminogen Activator Inhibitor-1

Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is a serpin-containing glycoprotein that is secreted by several cell types [149]. PAI-1 can bind to free and receptor-bound urine plasminogen activator (uPA), thereby inhibiting uPA-mediated degradation of the extracellular matrix. PAI-1 is an inhibitor of the fibrinolytic system, sometimes referred to as a prothrombotic adipokine [5]. High levels of PAI-1 are associated not only with thrombosis and fibrosis, but also with obesity and insulin resistance. In addition, high plasma levels of PAI-1 is a common feature in patients with MetS, CVDs, and is directly related to the severity of the diseases [150]. Treatment with VPA reduces the plasma levels of PAI-1 and alters the fibrinolytic balance, measured as t-PA activator inhibitor/Plasminogen-1 ratio (t-PA/PAI-1), in a profibrinolytic direction. The effect is explained by the fact that VPA is a selective class I histone deacetylase inhibitor and thus affects the epigenetic regulation of gene expression [14,151]. This may partly explain the reduction in the incidence of myocardial infarction with VPA treatment observed in recent pharmacoepidemiological studies [152–154]. However, the results obtained are debatable. Research on PAI-1 as a metabolic biomarker for VPA-MetS continues.

3.5.9. Retinol-Binding Protein 4

Retinol-binding protein 4 (RBP-4) is a transport protein for retinol. This protein is produced predominantly in the liver, but is also produced in increased amounts by adipocytes [155]. The RBP4 may contribute to the development of metabolic dysfunction by disrupting adipocyte differentiation and increasing the secretion of pro-inflammatory cytokines by macrophages. RBP4-mediated TNF-α induction may additionally inhibit adipocyte differentiation. Moreover, elevated plasma levels of RBP-4 have been associated with an unfavorable biomarker profile of oxidative stress and inflammation [5]. The

cũng có nồng độ FGF21 tăng cao rõ rệt trong các mẫu huyết tương [141]. Ở những bệnh nhân mắc chứng rối loạn cảm xúc lưỡng cực, nồng độ FGF21 tăng đáng kể sau khi điều trị bằng VPA và nồng độ FGF21 cao có tương quan đáng kể với kết quả điều trị và sự phát triển của MetS. Những kết quả này gợi ý rằng FGF21 có thể là một dấu ấn sinh học trao đổi chất phổ biến để phát triển VPA-MetS [142,143].

3.5.7. Protein hóa học đơn bào-1

Protein-1 hóa hấp dẫn bạch cầu đơn nhân (MCP-1) là một trong những hóa chất quan trọng điều chỉnh sự di chuyển và xâm nhập của bạch cầu đơn nhân/đại thực bào, được tiết ra bởi các tế bào mỡ. Cả MCP-1 và thụ thể của nó được chứng minh là gây ra và liên quan đến các bệnh khác nhau. MCP-1 đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển xơ vữa động mạch [144]. Bệnh nhân tiểu đường và bệnh nhân mắc bệnh MetS có nồng độ MCP-1 cao có liên quan đến phản ứng viêm toàn thân nhẹ [145,146]. Các thí nghiệm cho thấy sự gia tăng đáng kể về mức độ protein-1 chất hấp dẫn hóa học monocytic trong liệu pháp VPA [147]. Các nghiên cứu khác đã chỉ ra sự ức chế MCP-1 của valproates [148]. Những kết quả này chứng minh rằng MCP-1 có thể được coi là một dấu ấn sinh học chuyển hóa tiềm năng cho VPA-MetS.

3.5.8. Chất ức chế hoạt hóa Plasminogen-1

Chất ức chế hoạt hóa plasminogen-1 (PAI-1) là glycoprotein chứa serpin được tiết ra bởi một số loại tế bào [149]. PAI-1 có thể liên kết với chất kích hoạt plasminogen trong nước tiểu tự do và gắn với thụ thể (uPA), do đó ức chế sự thoái biến qua trung gian uPA của ma trận ngoại bào. PAI-1 là chất ức chế hệ thống tiêu sợi huyết, đôi khi được gọi là adipokine prothrombotic [5]. Nồng độ PAI-1 cao không chỉ liên quan đến huyết khối và xơ hóa mà còn liên quan đến béo phì và kháng insulin. Ngoài ra, nồng độ PAI-1 t huyết tương cao là đặc điểm phổ biến ở bệnh nhân MetS, CVD và liên quan trực tiếp đến mức độ nghiêm trọng của bệnh [150]. Điều trị bằng VPA làm giảm nồng độ PAI-1 huyết tương và thay đổi cân bằng tiêu sợi huyết, được đo bằng chất ức chế chất kích hoạt t-PA/tỷ lệ Plasminogen-1 (t-PA/PAI-1), theo hướng tiêu sợi huyết chuyên nghiệp. Hiệu ứng này giải thích bởi thực tế là VPA là một chất ức chế chọn lọc histone deacetylase loại I và ảnh hưởng đến sự điều hòa biểu sinh của biểu hiện gen [14,151]. Điều này giải thích một phần việc giảm tỷ lệ nhồi máu cơ tim khi điều trị bằng VPA quan sát được trong các nghiên cứu dịch tễ học dược lý gần đây [152–154]. Tuy nhiên, kết quả gây tranh cãi. Nghiên cứu về PAI-1 như một dấu ấn sinh học trao đổi chất cho VPA-MetS vẫn tiếp tục.

3.5.9. Protein liên kết với retinol 4

Retinol-binding protein 4 (RBP-4) là protein vận chuyển retinol. Protein này được sản xuất chủ yếu ở gan, nhưng cũng được sản xuất với số lượng tăng lên bởi các tế bào mỡ [155]. RBP4 có thể góp phần vào sự phát triển của rối loạn chức năng trao đổi chất bằng cách phá vỡ quá trình biệt hóa tế bào mỡ và làm tăng sự tiết ra các cytokine tiền viêm bởi đại thực bào. Cảm ứng TNF-α qua trung gian RBP4 có thể ức chế thêm sự biệt hóa tế bào mỡ. Hơn nữa, nồng độ RBP-4 trong huyết tương tăng cao có liên quan đến hồ sơ dấu ấn sinh học bất lợi của stress oxy hóa và viêm [5]. Các

LEP increases the level of RPB4 protein in humans. High levels of RBP-4 may be associated with MetS components [5,156]. Individuals with very high levels of RBP4 in their blood have a significantly increased risk of developing MetS. The RBP-4 level correlates with the waistto-hip ratio or visceral fat area, and can be used as a predictive MetS biomarker [5]. Thus, VPA has been shown to reduce the level of RBP-4 [157], which may indicate a potential role of this metabolic biomarker in the development of VPA-MetS.

LEP làm tăng mức protein RPB4 ở người. Mức RBP-4 cao có thể liên quan đến các thành phần MetS [5,156]. Những người có nồng độ RBP4 rất cao trong máu có nguy cơ mắc bệnh MetS cao hơn đáng kể. Mức RBP-4 tương quan với tỷ lệ eo-hông hoặc vùng mỡ nội tạng và có thể được sử dụng như một dấu ấn sinh học dự đoán MetS [5]. Do đó, VPA đã được chứng minh là làm giảm mức RBP-4 [157], điều này có thể cho thấy vai trò tiềm năng của dấu ấn sinh học chuyển hóa này trong quá trình phát triển VPA-MetS.

3.5.10. Tumor Necrosis Factor Alpha

Tumor necrosis factor alpha (TNF-α) is a pro-inflammatory cytokine that has a pleiotropic effect on various types of cells in the human body. TNF-α is secreted from infiltrated macrophages into adipose tissue and lipocytes. TNF-α has been identified as the main regulator of inflammatory reactions and a participant in the mechanisms of pathogenesis of some inflammatory and autoimmune diseases, SVD, diabetes mellitus, insulin resistance, and MetS [158–160]. High serum TNF-α levels are associated with MetS regardless of the components of MetS [5]. However, the results of previous studies on VPA-MetS are mixed, as some studies have shown that VPA suppressed the production of TNF-α by inhibiting the activation of nuclear transcription factor kappa B (NF-kappaB) [161,162], while in others VPA promoted the release of TNF-α from activated astrocytes, inducing neuronal apoptosis [163]. Thus, TNF-α can be considered as a promising clinically relevant VPA-MetS biomarker in the future.

3.5.10. Yếu tố hoại tử khối u Alpha

Yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF-α) là một cytokine gây viêm có tác dụng đa hướng đối với nhiều loại tế bào khác nhau trong cơ thể người. TNF-α được tiết ra từ các đại thực bào xâm nhập vào mô mỡ và tế bào mỡ. TNF-α đã được xác định là chất điều hòa chính của các phản ứng viêm và là chất tham gia vào cơ chế sinh bệnh học của một số bệnh viêm và tự miễn dịch, SVD, đái tháo đường, kháng insulin và MetS [158–160]. Nồng độ TNF-α huyết thanh cao có liên quan đến MetS bất kể các thành phần của MetS là gì [5]. Tuy nhiên, kết quả của các nghiên cứu trước đây về VPA-MetS còn lẫn lộn, vì một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng VPA đã ngăn chặn việc sản xuất TNF-α bằng cách ức chế kích hoạt yếu tố phiên mã hạt nhân kappa B (NF-kappaB) [161,162], trong khi ở những nghiên cứu khác VPA thúc đẩy giải phóng TNF-α từ các tế bào hình sao được kích hoạt, gây ra quá trình chết theo chương trình của tế bào thần kinh [163]. Do đó, TNF-α có thể được coi là một dấu ấn sinh học VPA-MetS đầy hứa hẹn trong tương lai.

3.5.11. Neuropeptide Y

Neuropeptide Y (NPY) is expressed in the brain (in a subset of interneurons of the hippocampus and cerebral cortex, as well as in almost all neurons of the reticular thalamus) and autonomic nervous system. Its blood level is associated with mental disorders (anxiety, depression, epilepsy, schizophrenia, cognitive disorders, etc.), sleep disturbance, and metabolic disorders (obesity) [164]. The regulation of NPY is an important modulator of epilepsy and epileptogenesis. The VPA treatment may alter NPY expression in hippocampal cultures [165].

Experiments have shown an increase in mRNA and NPY levels in humans after chronic treatment with VPA at therapeutic concentrations. In addition, NPY upregulation may influence VPA anticancer treatment of neuroblastomas [1], and counteracting hypothalamic NPY effects may help improve VPA-induced weight gain and obesity without interfering with the desired central effects of VPA [164]. In children aged 2 to 10 years, taking VPA for less than two years resulted in a significant increase in NPY levels, which was associated with an increased appetite (primarily affecting carbohydrate intake) and weight gain [166]. This is because as NPY production increases, energy intake increases, and then fat accumulation and body weight increase.

Since NPY plays a role in both seizure control and weight control, NPY is a possible biomarker for the association between VPA use and weight gain as one of the components of VPA-induced MetS. However, it is not yet clear enough whether VPA

3.5.11. Neuropeptide Y

Neuropeptide Y (NPY) hiện diện trong não (trong một tập hợp con các tế bào thần kinh hồi hải mã và vỏ não, cũng như trong hầu hết các tế bào thần kinh của đồi thị) và hệ thần kinh tự trị. Nồng độ trong máu có liên quan đến các rối loạn tâm thần (lo lắng, trầm cảm, động kinh, tâm thần phân liệt, rối loạn nhận thức, v.v.), rối loạn giấc ngủ và rối loạn chuyển hóa (béo phì) [164]. Quy định của NPY là bộ điều biến quan trọng của động kinh và phát sinh động kinh. Phương pháp điều trị VPA làm thay đổi biểu hiện NPY trong môi trường nuôi cấy hồi hải mã [165].

Các thí nghiệm đã cho thấy sự gia tăng nồng độ mRNA và NPY ở người sau khi điều trị mãn tính bằng VPA ở nồng độ trị liệu. Ngoài ra, việc điều chỉnh lại NPY có thể ảnh hưởng đến việc điều trị u nguyên bào thần kinh bằng thuốc chống ung thư VPA [1] và chống lại tác dụng NPY vùng dưới đồi có thể giúp cải thiện tình trạng tăng cân và béo phì do VPA gây ra mà không ảnh hưởng đến tác dụng trung tâm mong muốn của VPA [164]. Ở trẻ em từ 2 đến 10 tuổi, dùng VPA trong vòng chưa đầy hai năm dẫn đến mức NPY tăng đáng kể, điều này có liên quan đến việc tăng cảm giác thèm ăn (chủ yếu ảnh hưởng đến lượng carbohydrate) và tăng cân [166]. Điều này là do khi sản xuất NPY tăng lên, năng lượng hấp thụ tăng lên, sau đó tích tụ chất béo và trọng lượng cơ thể tăng lên.

Vì NPY đóng vai trò cả kiểm soát động kinh và cân nặng, nên NPY là một dấu ấn sinh học khả dĩ cho mối liên hệ giữa việc sử dụng VPA và tăng cân với tư cách là một trong những thành phần của MetS do VPA gây ra. Tuy nhiên, vẫn chưa đủ rõ liệu VPA có

directly or indirectly affects blood NPY levels, so more research is needed to investigate this relationship. Thus, NPY can be considered as a potential biomarker of VPA-MetS, but there is still no clear answer to the question of its pathogenetic role in the development of VPA-MetS.

3.6. Lipids

3.6.1. Apolipoprotein A1

Apolipoprotein A1 (apo-A1) is the main structural protein found in HDL, which is a part of HDL-C and helps to remove cholesterol from the walls of blood vessels. High levels of Apo-A1 are present in plasma and extravascular tissues [167]. It is synthesized in the liver (predominantly) and intestine. The production of ApoA-I regulating factors, including the modulation of the concentration of ApoA-I mRNA in tissues, are important factors determining the concentration of HDL-C in plasma and may contribute to relative resistance to hyper-cholesterolemia, atherosclerosis, and MetS. Measurements of apo-AI levels have proven to be very useful in diagnosing and monitoring genetic diseases such as Tangier's disease associated with low HDL-C levels [168]. The ratio of apo-B to apo-A1 is higher in MetS and is a predictive biomarker of MetS and pre-MetS [169], so this biomarker is also promising for diagnosing VPA-MetS in the future.

3.6.2. Apolipoprotein B

Apolipoprotein B (apo-B) is a blood plasma protein that is part of LDL. In addition, apo-B is the main apolipoprotein of chylomicrons, very low density lipoproteins, and its residues. Apo-B is a carrier of "bad cholesterol", which causes the accumulation of cholesterol in the walls of blood vessels. The first form of Apo-B is synthesized by the liver and promotes the transport of cholesterol from LDL to various tissues. The second form of Apo-B is produced only by the intestine and is involved in the catabolism of chylomicron residues in the liver [170]. There is a significant relationship between the plasma level of apo-B and the development of atherosclerosis [171].

Apo-B concentration may be more predictive of CVDs risk in patients taking VPA than using the traditional metabolic biomarkers VPA-MetS. Furthermore, an association was found between MetS constituents and higher levels of apo-B [172], which explains the increased interest of researchers in this metabolic biomarker.

3.6.3. Free Fatty Acids

Free fatty acids (FFAs) are types of lipids released from adipose tissue and several types of cells during lipolysis. FFAs are non-esterified fatty acids and are released as a result of the hydrolysis of triglycerides (a triglyceride molecule consists of three molecules of fatty acids bound to glycerin) in adipose tissue by lipoprotein lipase. The release of FFAs from adipose tissue decreases when blood flow through the tissue is restricted. FFAs play an important role in energy supply and as structural components, they are participants in various biological processes in the human body. The lipolysis is inhibited by insulin and stimulated by catecholamines, glucagon

ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp đến mức NPY trong máu, vì vậy cần nhiều nghiên cứu hơn để điều tra mối quan hệ này. Do đó, NPY có thể được coi là một dấu ấn sinh học tiềm năng của VPA-MetS, nhưng vẫn chưa có câu trả lời rõ ràng cho câu hỏi về vai trò gây bệnh của nó trong quá trình phát triển VPA-MetS.

3.6. lipid

3.6.1. Apolipoprotein A1

Apolipoprotein A1 (apo-A1) là protein cấu trúc chính được tìm thấy trong HDL, là một phần của HDL-C và giúp loại bỏ cholesterol khỏi thành mạch máu. Nồng độ Apo-A1 cao hiện diện trong huyết tương và các mô ngoài mạch máu [167]. Nó được tổng hợp ở gan (chủ yếu) và ruột. Việc sản xuất các yếu tố điều hòa ApoA-I, bao gồm điều chỉnh nồng độ ApoA-I mRNA trong các mô, là những yếu tố quan trọng quyết định nồng độ HDL-C trong huyết tương và có thể góp phần vào khả năng chống lại chứng tăng cholesterol máu, xơ vữa động mạch và bệnh tim mạch. . Các phép đo mức độ apo-AI đã được chứng minh là rất hữu ích trong chẩn đoán và theo dõi các bệnh di truyền như bệnh Tangier liên quan đến mức HDL-C thấp [168]. Tỷ lệ apo-B so với apo-A1 cao hơn trong MetS và là dấu ấn sinh học dự đoán của MetS và tiền MetS [169], vì vậy dấu ấn sinh học này cũng hứa hẹn để chẩn đoán VPA-MetS trong tương lai.

3.6.2. Apolipoprotein B

Apolipoprotein B (apo-B) là một protein huyết tương là một phần của LDL. Ngoài ra, apo-B là apolipoprotein chính của chylomicron, lipoprotein mật độ rất thấp và dư lượng của nó. Apo-B là chất mang "cholesterol xấu", gây ra sự tích tụ cholesterol trong thành mạch máu. Dạng đầu tiên của Apo-B được tổng hợp bởi gan và thúc đẩy quá trình vận chuyển cholesterol từ LDL đến các mô khác nhau. Dạng thứ hai của Apo-B chỉ được sản xuất bởi ruột và tham gia vào quá trình dị hóa dư lượng chylomicron trong gan [170]. Có một mối quan hệ đáng kể giữa nồng độ apo-B trong huyết tương và sự phát triển của chứng xơ vữa động mạch [171].

Nồng độ Apo-B có thể giúp dự đoán nguy cơ mắc bệnh tim mạch ở những bệnh nhân dùng VPA nhiều hơn so với sử dụng các dấu ấn sinh học chuyển hóa truyền thống VPA-MetS. Hơn nữa, một mối liên hệ đã được tìm thấy giữa các thành phần MetS và mức apo-B cao hơn [172], điều này giải thích sự quan tâm ngày càng tăng của các nhà nghiên cứu đối với dấu ấn sinh học trao đổi chất này.

3.6.3. Axit béo tự do

Axit béo tự do (FFA) là các loại lipit được giải phóng từ mô mỡ và một số loại tế bào trong quá trình phân giải mỡ. FFA là axit béo không este hóa và được giải phóng do quá trình thủy phân chất béo trung tính (một phân tử chất béo trung tính bao gồm ba phân tử axit béo liên kết với glycerin) trong mô mỡ bởi lipoprotein lipase. Việc giải phóng FFA từ mô mỡ giảm khi lưu lượng máu qua mô bị hạn chế. FFA đóng một vai trò quan trọng trong việc cung cấp năng lượng và là thành phần cấu trúc, chúng tham gia vào các quá trình sinh học khác nhau trong cơ thể con người. Sự phân giải mỡ bị ức chế bởi insulin và được kích thích bởi catecholamine, glucagon

and adrenal corticoids [5]. FFAs circulate in the blood in a protein-bound form, serving as an energy source for various tissues of the human body [173]. Chronically elevated FFAs levels are observed in obese people, as well as in patients with diabetes mellitus, insulin resistance, and CVDs. A high level of this biomarker is associated with the risk of sudden death syndrome in patients with coronary heart disease [174,175]. The erythrocyte FFAs profile not only shows an association with MetS, but also correlates with most of its individual components. However, the study of separated FFAs is a more accurate approach to determining their role in MetS risk in patients who take psychotropic drugs for a long time [5]. Being a simple fatty acid, VPA is a substrate for the β-oxidation pathway of FFAs, which occurs primarily in the mitochondria. The toxicity of VPA has long been considered primarily due to its interference with mitochondrial β-oxidation [14,176]. Research results show that VPA can influence the increase in the level of FFAs and contribute not only to the development of fatty liver disease [177], but also to the development of VPA-MetS [178]. At the same time, there are conflicting results from studies where VPA reduced FFAs [179]. Based on this, FFAs can be considered as a clinically relevant metabolic biomarker for VPA-MetS.

và corticoid thượng thận [5]. FFA lưu thông trong máu ở dạng liên kết với protein, đóng vai trò là nguồn năng lượng cho các mô khác nhau của cơ thể con người [173]. Nồng độ FFA tăng cao mãn tính được quan sát thấy ở những người béo phì, cũng như ở những bệnh nhân đái tháo đường, kháng insulin và CVD. Mức độ cao của dấu ấn sinh học này có liên quan đến nguy cơ mắc hội chứng đột tử ở bệnh nhân mắc bệnh mạch vành [174,175]. Hồ sơ FFA hồng cầu không chỉ cho thấy mối liên hệ với MetS mà còn tương quan với hầu hết các thành phần riêng lẻ của nó. Tuy nhiên, nghiên cứu về các FFA tách biệt là một cách tiếp cận chính xác hơn để xác định vai trò của chúng đối với nguy cơ MetS ở những bệnh nhân dùng thuốc hướng thần trong thời gian dài [5]. Là một axit béo đơn giản, VPA là chất nền cho con đường oxy hóa β của FFA, xảy ra chủ yếu ở ty thể. Độc tính của VPA từ lâu đã được xem xét chủ yếu là do sự can thiệp của nó đối với quá trình oxy hóa β của ty thể [14,176]. Kết quả nghiên cứu cho thấy VPA có thể ảnh hưởng đến sự gia tăng mức độ FFA và góp phần không chỉ vào sự phát triển của bệnh gan nhiễm mỡ [177] mà còn vào sự phát triển của VPA-MetS [178]. Đồng thời, có những kết quả mâu thuẫn từ các nghiên cứu trong đó VPA làm giảm FFA [179]. Dựa trên điều này, FFA có thể được coi là một dấu ấn sinh học chuyển hóa có liên quan về mặt lâm sàng đối với VPA-MetS.

3.6.4. Oxidized Low Density Lipoprotein

Oxidized LDL (Ox-LDL) has been attributed to numerous pro- and anti-atherogenic properties. However, Ox-LDL has not been defined or characterized since its components and composition vary depending on the source, and method of obtaining, storing and using biosamples [180]. It contains unoxidized and oxidized derivatives of fatty acids, both in ester and free form, their degradation products, cholesterol and its oxidized products, proteins with oxidized amino acids and cross-links, polypeptides with various degrees of covalent modification by lipid oxidation products, and much more [181]. It is believed that Ox-LDL is associated with cardiovascular risk factors in diabetes mellitus [1]. Elevated levels of circulating Ox-LDL have been found in various cohorts of patients with MetS [1]. Long-term VPA use is associated with metabolic disorders such as weight gain and may be an alteration in lipid profiles that contribute to cardiovascular events; however, these effects have not been fully determined [181]. There is not enough research on this topic; therefore, it requires further study of the role of Ox-LDL as a metabolic biomarker of VPA-MetS in the future.

3.6.4. Lipoprotein mật độ thấp oxy hóa

LDL oxy hóa (Ox-LDL) được cho là có nhiều đặc tính hỗ trợ và chống xơ vữa động mạch. Tuy nhiên, Ox-LDL chưa được xác định hoặc đặc trưng vì các thành phần của nó khác nhau tùy thuộc vào nguồn và phương pháp lấy, lưu trữ và sử dụng mẫu sinh học [180]. Nó chứa các dẫn xuất bị oxy hóa và không bị oxy hóa của axit béo, cả ở dạng este và dạng tự do, các sản phẩm thoái hóa của chúng, cholesterol và các sản phẩm bị oxy hóa của nó, protein với các axit amin bị oxy hóa và liên kết chéo, polypeptit với các mức độ biến đổi cộng hóa trị khác nhau bởi các sản phẩm oxy hóa lipid, và nhiều hơn nữa [181]. Người ta tin rằng Ox-LDL có liên quan đến các yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh đái tháo đường [1]. Nồng độ Ox-LDL lưu hành tăng cao đã được tìm thấy ở nhiều nhóm bệnh nhân mắc MetS [1]. Sử dụng VPA lâu dài có liên quan đến rối loạn chuyển hóa như tăng cân và có thể là sự thay đổi cấu hình lipid góp phần gây ra các biến cố tim mạch; tuy nhiên, những ảnh hưởng này vẫn chưa được xác định đầy đủ [181]. Không có đủ nghiên cứu về chủ đề này; do đó, nó đòi hỏi phải nghiên cứu thêm về vai trò của Ox-LDL như một dấu ấn sinh học chuyển hóa của VPA-MetS trong tương lai.

3.6.5. Cholesterol

Cholesterol is an organic compound, a natural fatty (lipophilic) alcohol contained in the cell membranes of all living organisms [182]. The term cholesterol includes total cholesterol (TC), TG, and HDL-C (or the TC/HDL-C ratio). The higher the TC/HDL-C ratio, the higher the risk of CVDs. In most cases, it is desirable that the ratio of patients should be below 5:1. The ratio below 3.5:1 is considered very good. Dyslipidemia is a violation of the normal (physiological) ratio of blood lipids. With prolonged existence, dyslipidemia leads to the development of atherosclerosis and SVDs, increasing the risk of developing such serious outcomes (myocardial infarction and ischemic stroke). Dyslipidemia includes an increase in chylomicrons, very LDL

3.6.5. cholesterol

Cholesterol là một hợp chất hữu cơ, một loại rượu béo (lipophilic) tự nhiên có trong màng tế bào của tất cả các sinh vật sống [182]. Thuật ngữ cholesterol bao gồm cholesterol toàn phần (TC), TG và HDL-C (hoặc tỷ lệ TC/HDL-C). Tỷ lệ TC/HDL-C càng cao thì nguy cơ mắc bệnh tim mạch càng cao. Trong hầu hết các trường hợp, tỷ lệ bệnh nhân nên dưới 5:1. Tỷ lệ dưới 3,5:1 được coi là rất tốt. Rối loạn lipid máu là sự vi phạm tỷ lệ lipid máu bình thường (sinh lý). Với sự tồn tại kéo dài, rối loạn lipid máu dẫn đến sự phát triển của chứng xơ vữa động mạch và SVD, làm tăng nguy cơ phát triển các kết quả nghiêm trọng như vậy (nhồi máu cơ tim và đột quỵ do thiếu máu cục bộ). Rối loạn lipid máu bao gồm tăng chylomicron, rất LDL

(VDL), LDL, apo-B and TG-containing lipoproteins, and low levels of HDL-C [5]. The use of VPA is associated with metabolic rearrangements, including changes in lipoproteins. At the same time, long-term VPA treatment reduces the level of total cholesterol in adults. However, the effects of valproates on total cholesterol are still being discussed. The role of VPA-MetS in LDL as a significant biomarker needs to be clarified.

3.6.6. High Density Lipoprotein

High-density lipoprotein (HDL-C, known as ApoA-I-containing lipoprotein) is a key mediator in reverse cholesterol transport, which is the process of moving cholesterol from extrahepatic tissues back to the liver. HDL heterogeneity is the result of the activity of several factors that collect and reconstruct HDL particles in plasma. Low HDL-C cholesterol is closely associated with an increased risk of CVDs and MetS; the risk increases by 2–3% with each decrease in the level of HDL-C per mg/dL [183].

Some studies have shown that during the first month of VPA treatment, the mean BMI in patients increased significantly and the mean HDL-C levels decreased significantly [184]. Overall, HDL-C can be considered as a clinically relevant metabolic biomarker for VPA-MetS.

3.7. Enzymes

3.7.1. Superoxide Dismutase

Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) is an advanced antioxidant enzyme of the metalloproteinase group; this enzyme converts a superoxide radical into molecular oxygen and hydrogen peroxide through redox reactions. It forms the front line of defense against damage caused by ROS. In addition, SOD1 affects the activation of nuclear gene transcription or as an RNA-binding protein [5]. The SOD1 is an important component of antioxidant defense mechanisms [185].

The SOD1 is negatively correlated with MetS components. Impaired microRNAs can directly or indirectly affect the expression and/or activity of SOD1 associated with inflammation, insulin sensitivity, and lipid metabolism, thus contributing to the progression of MetS. There are various data on this, most of which show that reduced SOD1 levels are determined in people with MetS [186]. Other studies show that VPA inhibits SOD1 activity and thus serves as a mechanism by which VPA exposure increases ROS availability and alters intracellular redox states and may promote the development of VPA-MetS [187].

3.7.2. Gamma-Glutamyl Transferase

Gamma-glutamyl transferase (GGT) is a cell surface protein that promotes extracellular catabolism of glutathione. This protein is located on the outer surface of the cell membrane of many tissues, mainly in the liver, kidneys, and pancreas [188]. In serum, GGT is transported primarily by lipoproteins or albumin. The serum level of GGT depends on several factors: alcohol consumption, body fat content, lipoprotein and glucose levels in blood plasma, and the use of various drugs [1]. Elevated serum GGT is a biomarker for the development of cardiovascular

(VDL), LDL, apo-B và lipoprotein chứa TG, và mức HDL-C thấp [5]. Việc sử dụng VPA có liên quan đến sự sắp xếp lại quá trình trao đổi chất, bao gồm cả những thay đổi về lipoprotein. Đồng thời, điều trị VPA lâu dài làm giảm mức cholesterol toàn phần ở người lớn. Tuy nhiên, tác dụng của valproate đối với cholesterol toàn phần vẫn đang được thảo luận. Vai trò của VPA-MetS trong LDL với tư cách là một dấu ấn sinh học quan trọng cần được làm rõ.

3.6.6. Lipoprotein mật độ cao

Lipoprotein mật độ cao (HDL-C, được gọi là lipoprotein chứa ApoA-I) là chất trung gian chính trong quá trình vận chuyển cholesterol ngược, là quá trình vận chuyển cholesterol từ các mô ngoài gan trở lại gan. Tính không đồng nhất của HDL là kết quả của hoạt động của một số yếu tố thu thập và tái tạo lại các hạt HDL trong huyết tương. Cholesterol HDL-C thấp có liên quan chặt chẽ với việc tăng nguy cơ mắc bệnh CVD và MetS; nguy cơ tăng 2–3% với mỗi lần giảm mức HDL-C trên mỗi mg/dL [183].

Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng trong tháng đầu tiên điều trị VPA, chỉ số BMI trung bình ở bệnh nhân tăng đáng kể và mức HDL-C trung bình giảm đáng kể [184]. Nhìn chung, HDL-C có thể được coi là một dấu ấn sinh học chuyển hóa có liên quan về mặt lâm sàng đối với VPA-MetS.

3.7. enzym

3.7.1. Superoxide dismutase

Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) là một enzyme chống oxy hóa tiên tiến thuộc nhóm metallicoproteinase; enzyme này chuyển đổi một gốc superoxide thành oxy phân tử và hydro peroxide thông qua các phản ứng oxy hóa khử. Nó tạo thành tuyến phòng thủ trước thiệt hại do ROS gây ra. Ngoài ra, SOD1 ảnh hưởng đến việc kích hoạt phiên mã gen nhân hoặc như một protein gắn RNA [5]. SOD1 là một thành phần quan trọng của cơ chế bảo vệ chống oxy hóa [185].

SOD1 có tương quan nghịch với các thành phần MetS. Các microRNA bị suy yếu có thể ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp đến sự biểu hiện và/hoặc hoạt động của SOD1 liên quan đến tình trạng viêm, độ nhạy insulin và chuyển hóa lipid, do đó góp phần vào sự tiến triển của MetS. Có nhiều dữ liệu khác nhau về điều này, hầu hết trong số đó cho thấy mức SOD1 giảm được xác định ở những người mắc bệnh MetS [186]. Các nghiên cứu khác cho thấy rằng VPA ức chế hoạt động SOD1 và do đó đóng vai trò là cơ chế theo đó việc tiếp xúc với VPA làm tăng tính khả dụng của ROS và thay đổi trạng thái oxy hóa khử nội bào và có thể thúc đẩy sự phát triển của VPA-MetS [187].

3.7.2. Gamma-Glutamyl Transferase

Gamma-glutamyl transferase (GGT) là protein bề mặt tế bào thúc đẩy quá trình dị hóa ngoại bào của glutathione. Protein này nằm ở bề mặt ngoài màng tế bào của nhiều mô, chủ yếu ở gan, thận và tuyến tụy [188]. Trong huyết thanh, GGT được vận chuyển chủ yếu bởi lipoprotein hoặc albumin. Nồng độ GGT huyết thanh phụ thuộc vào: uống rượu, hàm lượng chất béo trong cơ thể, nồng độ lipoprotein và glucose trong huyết tương và việc sử dụng các loại thuốc khác nhau [1]. GGT huyết thanh tăng cao là một dấu ấn sinh học cho sự phát triển của bệnh tim

disease. Elevated GGT levels are closely associated with hepatic steatosis [189], and steatosis is associated with cardiovascular disease [190]. An association between elevated serum GGT levels and arterial hypertension [190], and an increased risk of type 2 diabetes mellitus [191] has also been confirmed. An increase in serum GGT largely reflects the presence of ectopic liver fat or secondary inflammation in general. GGT is used as a sensitive biomarker of increased oxidative stress [186]. VPA has been shown to increase serum GGT levels [188]. Therefore, GGT can be considered as a clinically significant metabolic biomarker for VPA-MetS.

3.7.3. Lipoprotein-Associated Phospholipase A

Lipoprotein-associated phospholipase A (Lp-PLA 2) is an enzyme that belongs to the group of intracellular and secretory phospholipase enzymes that can hydrolyze the sn-2 phospholipid ether bond of cell membranes and lipoproteins. The Lp-PLA2 is formed by macrophages and foam cells and is mainly associated with LDL particles in the blood [192]. This enzyme inactivates the known pro-inflammatory mediator PAF-AH. Second, Lp-PLA2 hydrolyzes oxidatively modified poly-unsaturated fatty acids, producing lysophosphatidylcholine (LysoPC) and oxidized non-esterized fatty acids (OxNEFA) [192]. Serum levels of ferritin, LDL cholesterol, and apo-B100 affect the enzymatic activity of Lp-PLA 2 [5]. This biomarker is particularly useful for assessing the risk of MetS, diabetes mellitus, and SVDs. The plasma level of Lp-PLA2 belongs to highly specific biomarkers of vascular inflammation, it has low biological variability, and plays an important causal role in the inflammation of atherosclerotic plaque. The inhibition of Lp-PLA2 levels is associated with a decrease in serum levels of pro-inflammatory cytokines.

So, this biomarker is proposed for use in clinical practice to improve the assessment of cardiocerebrovascular risk, especially in patients with MetS (obese patients with mixed dyslipidemia, hyperglycemia, insulin resistance, and arterial hypertension), but research on the interaction between valproate and Lp-PLA 2 is not enough to suggest it asa VPA-MetS biomarker.

3.7.4. Amylase

Amylase is an enzyme secreted by the pancreas and salivary glands. Amylase in small concentrations is also found in other tissues of the human body [193]. The hydrolysis of glycoside bonds in starch molecules and the conversion of complex carbohydrates into simple sugars are the main targets of amylase action. An elevated serum amylase level may be caused by an increase in its production by the pancreas or extra-pancreatic tissues or a decrease in the rate of clearance [194]. Salivary amylase may be preferentially reduced in obese individuals. Some studies have shown a positive correlation between total amylase and serum VPA. Patients produced a simultaneous increase in total amylase and lipase levels, although none of them had symptoms suggestive of acute or chronic pancreatitis and their ultrasound was normal [195]. Other studies have shown that serum pancreatic amylase activity decreased significantly at 6 and 12 months of VPA treatment, while total serum amylase and lipase activity did not

mạch. Nồng độ GGT tăng cao có liên quan chặt chẽ với gan nhiễm mỡ [189] và nhiễm mỡ có liên quan đến bệnh tim mạch [190]. Mối liên quan giữa nồng độ GGT huyết thanh tăng cao và tăng huyết áp động mạch [190], và tăng nguy cơ đái tháo đường týp 2 [191] cũng đã được xác nhận. Sự gia tăng GGT huyết thanh phần lớn phản ánh sự hiện diện của mỡ gan ngoài tử cung hoặc tình trạng viêm thứ phát nói chung. GGT được sử dụng như một dấu ấn sinh học nhạy cảm của sự gia tăng stress oxy hóa [186]. VPA đã được chứng minh là làm tăng nồng độ GGT huyết thanh [188]. Do đó, GGT có thể được coi là một dấu ấn sinh học chuyển hóa có ý nghĩa lâm sàng đối với VPA-MetS.

3.7.3. Phospholipase liên kết với lipoprotein A

Lipoprotein-associated phospholipase A (Lp-PLA 2) là một loại enzyme thuộc nhóm enzyme phospholipase nội bào và bài tiết có thể thủy phân liên kết ether phospholipid sn-2 của màng tế bào và lipoprotein. Lp-PLA2 được hình thành bởi các đại thực bào và tế bào bọt và chủ yếu liên kết với các hạt LDL trong máu [192]. Enzyme này làm bất hoạt chất trung gian tiền viêm PAF-AH đã biết. Thứ hai, Lp-PLA2 thủy phân các axit béo không bão hòa đa biến đổi oxy hóa, tạo ra lysophosphatidylcholine (LysoPC) và axit béo không este hóa bị oxy hóa (OxNEFA) [192]. Nồng độ ferritin, cholesterol LDL và apo-B100 trong huyết thanh ảnh hưởng đến hoạt động enzym của Lp-PLA 2 [5]. Dấu ấn sinh học này đặc biệt hữu ích để đánh giá nguy cơ mắc bệnh MetS, đái tháo đường và SVD. Nồng độ Lp-PLA2 trong huyết tương thuộc về các dấu ấn sinh học đặc hiệu cao của viêm mạch máu, nó có độ biến thiên sinh học thấp và đóng vai trò quan trọng trong quá trình viêm của mảng xơ vữa động mạch. Sự ức chế nồng độ Lp-PLA2 có liên quan đến việc giảm nồng độ các cytokine tiền viêm trong huyết thanh.

Vì vậy, dấu ấn sinh học này được đề xuất sử dụng trong thực hành lâm sàng để cải thiện việc đánh giá nguy cơ mạch máu não, đặc biệt ở bệnh nhân MetS (bệnh nhân béo phì có rối loạn lipid máu hỗn hợp, tăng đường huyết, kháng insulin và tăng huyết áp động mạch), nhưng nghiên cứu về tương tác giữa valproate và Lp -PLA 2 không đủ để gợi ý nó là dấu ấn sinh học VPA-MetS.

3.7.4. amilaza

Amylase là một loại enzyme được tiết ra bởi tuyến tụy và tuyến nước bọt. Amylase ở nồng độ nhỏ cũng được tìm thấy trong các mô khác của cơ thể người [193]. Quá trình thủy phân liên kết glycoside trong phân tử tinh bột và chuyển đổi carbohydrate phức tạp thành đường đơn giản là mục tiêu chính của hoạt động amylase. Nồng độ amylase huyết thanh tăng cao có thể do tuyến tụy hoặc các mô ngoài tụy sản xuất ra nó hoặc giảm tốc độ thanh thải [194]. Amylase nước bọt có thể được ưu tiên giảm ở những người béo phì. Một số nghiên cứu đã chỉ ra mối tương quan thuận giữa amylase toàn phần và VPA huyết thanh. Bệnh nhân tạo ra sự gia tăng đồng thời về tổng lượng amylase và lipase, mặc dù không ai trong số họ có triệu chứng gợi ý viêm tụy cấp tính hoặc mãn tính và siêu âm của họ là bình thường [195]. Các nghiên cứu khác đã chỉ ra rằng hoạt tính amylase tuyến tụy trong huyết thanh giảm đáng kể sau 6 và 12 tháng điều trị VPA, trong khi hoạt tính amylase và lipase huyết thanh toàn phần thì không.

show any significant change at 6 or 12 months of treatment. Non-pancreatic isozyme activity of amylase was significantly higher after 6 and 12 months of treatment. In 13% of cases, the total serum amylase level was slightly elevated after 6 and 12 months of treatment. There was no significant correlation of pancreatic amylase serum levels or non-pancreatic amylase isoenzymes with the serum VPA levels at 6 and 12 months of treatment. Non-pancreatic amylase activity, probably derived from the salivary glands, may be increased in children receiving VPA monotherapy. All subjects remained without clinical symptoms of pancreatitis during the entire study period [195]. The results of these studies demonstrate that serum and salivary amylase can be considered as a biomarker for VPA-MetS.

3.8. Vitamins

3.8.1. 25-Hydroxyvitamin D

25-Hydroxyvitamin D is a form of vitamin D produced in the liver by the hydroxylation of vitamin D3 (cholecalciferol) by the vitamin D enzyme 25-hydroxylase and produced in the liver by the hydroxylation of vitamin D3 by the vitamin D enzyme 25-hydroxylase [196]. A decrease in 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and an increase in parathyroid hormone have been associated with both MetS and each of its individual components. It is assumed that the decrease in the level of 25(OH)D in MetS is associated with the binding of 25(OH)D in fat [5], and the increase in parathyroid hormone is considered a compensatory mechanism for low levels of 25(OH)D. Some authors argue that serum 25(OH)D, but not parathyroid hormone, was significantly associated with MetS and its components [5,103]. Insufficient vitamin D levels are associated with an increased risk of cardiometabolic diseases, although the results are contradictory. Among men, the plasma level is 25(OH)D and correlates with serum insulin levels, insulin resistance, and serum TG levels. Women have a plasma level of 25(OH)D and it is inversely correlated with serum insulin, insulin resistance, total cho-lesterol, LDL-C, and HDL-C. The possibility that the effect of vitamin D on MetS differs depending on gender requires further study. In addition, vitamin D levels fluctuate from month to month.

Studies have shown that VPA monotherapy has a negative effect on vitamin D levels, and VPA-induced vitamin D deficiency does not depend on the region of residence of patients [103,197–199]. The level of vitamin D3 decreases with an increase in BMI in patients taking long-term VPA. However, no significant differences in the serum level of 25(OH)D3 were found depending on the gender of patients with epilepsy and people without epilepsy, as well as depending on the mono- and polytherapy of VPA with other anticonvulsants, as well as on the degree of resistance of epileptic seizures to VPA. On the other hand, most authors recognize that vitamin D levels can be considered as an important
biomarker of VPA-MetS.

3.8.2. Vitamin E

Alpha-tocopherol, the main form of vitamin E, acts as an antioxidant vitamin in the human body. A number of studies

cho thấy bất kỳ thay đổi đáng kể nào sau 6 hoặc 12 tháng điều trị. Hoạt tính isozyme không tụy của amylase cao hơn đáng kể sau 6 và 12 tháng điều trị. Trong 13% trường hợp, tổng mức amylase huyết thanh tăng nhẹ sau 6 và 12 tháng điều trị. Không có mối tương quan đáng kể giữa nồng độ huyết thanh amylase tụy hoặc isoenzyme amylase không tụy với nồng độ VPA huyết thanh sau 6 và 12 tháng điều trị. Hoạt tính amylase không do tuyến tụy, có thể bắt nguồn từ tuyến nước bọt, có thể tăng lên ở trẻ em được điều trị bằng VPA đơn trị liệu. Tất cả các đối tượng vẫn không có triệu chứng lâm sàng của viêm tụy trong toàn bộ thời gian nghiên cứu [195]. Kết quả của những nghiên cứu này chứng minh rằng amylase trong huyết thanh và nước bọt có thể được coi là một dấu ấn sinh học cho VPA-MetS.

3.8. Vitamin

3.8.1. 25-Hydrovitamin D

25-Hydroxyvitamin D là một dạng vitamin D được sản xuất ở gan bằng cách hydroxyl hóa vitamin D3 (cholecalciferol) bởi enzyme vitamin D 25-hydroxylase và được sản xuất ở gan bằng cách hydroxyl hóa vitamin D3 bằng enzyme vitamin D 25-hydroxylase [196]. Việc giảm 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) và tăng hormone tuyến cận giáp có liên quan đến cả MetS và từng thành phần riêng lẻ của nó. Người ta cho rằng việc giảm mức độ 25(OH)D trong MetS có liên quan đến sự gắn kết của 25(OH)D trong chất béo [5], và sự gia tăng hormone tuyến cận giáp được coi là một cơ chế bù đắp cho mức độ thấp của 25 (OH)D. Một số tác giả cho rằng huyết thanh 25(OH)D, chứ không phải hormone tuyến cận giáp, có liên quan đáng kể với MetS và các thành phần của nó [5,103]. Mức vitamin D không đủ có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc các bệnh về tim mạch, mặc dù kết quả trái ngược nhau. Ở nam giới, nồng độ trong huyết tương là 25(OH)D và tương quan với nồng độ insulin huyết thanh, tình trạng kháng insulin và nồng độ TG huyết thanh. Phụ nữ có nồng độ 25(OH)D trong huyết tương và nó có tương quan nghịch với insulin huyết thanh, kháng insulin, cho-lesterol toàn phần, LDL-C và HDL-C. Khả năng tác dụng của vitamin D đối với MetS khác nhau tùy thuộc vào giới tính cần được nghiên cứu thêm. Ngoài ra, mức độ vitamin D dao động từ tháng này sang tháng khác.

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng đơn trị liệu bằng VPA có tác động tiêu cực đến nồng độ vitamin D và tình trạng thiếu vitamin D do VPA gây ra không phụ thuộc vào khu vực cư trú của bệnh nhân [103,197–199]. Mức độ vitamin D3 giảm khi chỉ số BMI tăng ở những bệnh nhân dùng VPA lâu dài. Tuy nhiên, không có sự khác biệt đáng kể về nồng độ 25(OH)D3 trong huyết thanh được tìm thấy tùy thuộc vào giới tính của bệnh nhân động kinh và người không bị động kinh, cũng như tùy thuộc vào liệu pháp đơn trị liệu và đa liệu pháp của VPA với các thuốc chống co giật khác, cũng như tùy thuộc vào mức độ kháng thuốc của cơn động kinh đối với VPA. Mặt khác, hầu hết các tác giả đều công nhận rằng mức độ vitamin D có thể được coi là một dấu ấn sinh học quan trọng của VPA-MetS.

3.8.2. vitamin E

Alpha-tocopherol, dạng chính của vitamin E, hoạt động như một loại vitamin chống oxy hóa trong cơ thể con người. Một số nghiên cứu

have reported that the serum concentration of vitamin E in patients with cardiovascular disease is lower than in the control group. This indicates an unbalanced redox status of blood serum and a decrease in the antioxidant capacity of lipids in cardiovascular diseases [5]. Chronic VPA treatment reduces the levels of antioxidants such as vitamin E and glutathione peroxidase, further suggesting a role for oxidative stress in the development of ADRs [200,201]. Based on this, the serum level of vitamin E can be considered as a clinically significant metabolic biomarker of VPA-MetS.

3.9. Other
CD40 Ligand

The CD40 ligand (CD40L) is a pro-inflammatory mediator that is expressed on CD4+ T cells and is activated by platelets. CD40L is expressed on the vascular endothelium and is elevated in cardiovascular diseases [202]. Plasma CD40L levels are higher in patients with cardiovascular disease and ischemic heart disease [203]. The CD40L–CD40 interaction plays an important role in the cascade of inflammatory and pro-atherothrombotic reactions [5]. VPA reduces the level of sCD40L in plasma samples from HIV-1 infected patients and in washed human platelets, which are the main source of circulating sCD40L. VPA also inhibited the human immunodeficiency virus trans-activator 1 transcription-induced release of sCD40L and platelet factor 4 in C57BL/6 mice [204]. The role of CD40 in the development of VPA-MetS continues to be studied.

4. Urinary Biomarkers of Valproate Induced Metabolic Syndrome

The progression of VPA-MetS produces a continuous and monotonous change in the urinary metabolome, characterized by increasing or decreasing levels of the relevant metabolic biomarkers [205].

4.1. Carbohydrates
4.1.1. Glucose

Glucose is the most studied urinary MetS and VPA-MetS biomarker. Normally, urine contains practically no glucose. Its level is 0–0.8 mmol/L. On the other hand, in patients with diabetes mellitus, hyperglycemia may increase glucose filtration, which is a consequence of an overload of the tubular transport capacity of the kidneys [206,207]. Impaired glucose metabolism is a mandatory risk factor for the development of CVDs and MetS, according to the WHO definition [5]. Elevated urinary glucose may be a biomarker of VPA-induced insulin resistance [205,207].

4.1.2. Maltitol

Maltitol is a polyol used as an alternative to sugar recommended for individuals at risk of type 2 diabetes [204]. However, the role of this potential urinary metabolic biomarker VPA-MetS is unclear.

4.2. Amino Acids

4.2.1. Aromatic Amino Acids

đã báo cáo rằng nồng độ vitamin E trong huyết thanh ở bệnh nhân mắc bệnh tim mạch thấp hơn so với nhóm đối chứng. Điều này cho thấy tình trạng mất cân bằng oxy hóa khử của huyết thanh và giảm khả năng chống oxy hóa của lipid trong các bệnh lý tim mạch [5]. Điều trị VPA mãn tính làm giảm mức độ các chất chống oxy hóa như vitamin E và glutathione peroxidase, cho thấy thêm vai trò của stress oxy hóa trong sự phát triển của ADR [200,201]. Dựa trên điều này, nồng độ vitamin E trong huyết thanh có thể được coi là một dấu ấn sinh học chuyển hóa có ý nghĩa lâm sàng của VPA-MetS.

3.9. Phối tử CD40 khác

Phối tử CD40 (CD40L) là một chất trung gian gây viêm được biểu hiện trên tế bào T CD4+ và được kích hoạt bởi tiểu cầu. CD40L được thể hiện trên nội mạc mạch máu và tăng cao trong các bệnh tim mạch [202]. Nồng độ CD40L trong huyết tương cao hơn ở những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch và thiếu máu cơ tim [203]. Tương tác CD40L–CD40 đóng một vai trò quan trọng trong chuỗi các phản ứng viêm và tiền huyết khối [5]. VPA làm giảm mức độ sCD40L trong các mẫu huyết tương của bệnh nhân nhiễm HIV-1 và trong tiểu cầu người đã được rửa sạch, đây là nguồn lưu hành chính của sCD40L. VPA cũng ức chế chất kích hoạt chuyển hóa virus gây suy giảm miễn dịch ở người 1 giải phóng sCD40L do phiên mã và yếu tố tiểu cầu 4 ở chuột C57BL/6 do phiên mã gây ra [204]. Vai trò của CD40 trong sự phát triển của VPA-MetS tiếp tục được nghiên cứu.

4. Dấu ấn sinh học nước tiểu của hội chứng chuyển hóa do Valproate

Sự tiến triển của VPA-MetS tạo ra sự thay đổi liên tục và đơn điệu trong hệ thống chuyển hóa nước tiểu, được đặc trưng bởi mức độ tăng hoặc giảm của các dấu ấn sinh học chuyển hóa có liên quan [205].

4.1. Cacbohydrat

4.1.1. đường

Glucose là dấu ấn sinh học MetS và VPA-MetS trong nước tiểu được nghiên cứu nhiều nhất. Thông thường, nước tiểu thực tế không chứa glucose. Mức của nó là 0–0,8 mmol/L. Mặt khác, ở bệnh nhân đái tháo đường, tăng đường huyết có thể làm tăng quá trình lọc glucose, đây là hậu quả của tình trạng quá tải khả năng vận chuyển của ống thận [206,207]. Theo định nghĩa của WHO [5], rối loạn chuyển hóa glucose là một yếu tố nguy cơ bắt buộc cho sự phát triển của CVD và MetS. Tăng đường huyết trong nước tiểu có thể là dấu hiệu sinh học của tình trạng kháng insulin do VPA gây ra [205,207].

4.1.2. Mạch nha

Maltitol là một loại polyol được sử dụng thay thế cho đường được khuyến nghị cho những người có nguy cơ mắc bệnh tiểu đường loại 2 [204]. Tuy nhiên, vai trò của dấu ấn sinh học chuyển hóa nước tiểu tiềm năng VPA-MetS này là không rõ ràng.

4.2. Axit amin

4.2.1. Axit amin thơm

Aromatic amino acids (AAAs) include phenylalanine, tryptophan, and tyrosine. So, AAAs were associated with the risk of type 2 diabetes in a study involving patients with MetS [5]. In a recent study, AAAs have been proposed as MetS metabolic biomarkers in urinalysis [205], but they have not been investigated in VPA-MetS. However, the role of AAAs in this disorder is interesting and needs to be studied in the future.

4.2.2. Histidine

Histidine is an essential amino acid. It is a precursor to certain hormones (e.g., TSH) and metabolites that play an important role in regulating kidney function, neurotransmission, gastric secretion, and immunity. Histidine has unique acid-base properties and is a universal catalytic residue in many enzymes, as well as for those proteins and enzymes that coordinate metal ions. One example of the participation of histidine as a catalytic residue are serine esterases such as trypsin, chymotrypsin, acetylcholinesterase, and various enzymes in the blood coagulation cascade. It is present in various forms, including free L-histidine, Nα-acetylhistidine, in the human body. Histidine has important anti-inflammatory, antioxidant, and antisecretory effects in the human body. Histidine is excreted in the urine. Its low urine level has been suggested as a potential biomarker of MetS. A decrease in histidine excretion is associated with a change in the level of both endogenous imidazoline ligands and α2-adrenergic receptors, and the development of arterial hypertension [5,205]. The role of histidine as a potential urinary biomarker for VPA-MetS needs further investigation in the future.

4.3. Organic Acids
4-Hydroxyphenylpyruvic Acid

As is known, 4-hydroxyphenylpyruvic acid (4-HPPA) is an intermediate in tyrosine metabolism. An increase in 4-HPPA in the blood and urine can be considered as an indicator of tyrosinemia [206]. 4-HPPA is also considered as a MetS biomarker [205,207–209], but the role of this biomarker is in the early stages of VPA-MetS research.

5. Discussion

As you know, VPA is an anticonvulsant and mood-stabilizing drug for long-term treatment, which is widely used in real clinical practice. However, VPA has a number of metabolic and endocrine side effects such as weight gain, hyperinsulinemia, changes in sex hormones, dyslipidemia, hyperleptinemia, etc. In this regard, the existing, but insufficiently studied, problem of VPA-MetS is increasingly recognized as a real one. The importance of this problem in modern neurology and psychiatry is due to the risk of developing serious cardiovascular and endocrine diseases, the development of which can lead to VPA-MetS. Unfortunately, the early diagnosis of VPA-MetS in real clinical practice is difficult because algorithms for diagnosing this ADR have not been developed and there are no widely recognized panels of biomarkers in biological fluids, primarily in the blood and urine. The metabolome in patients with VPA-MetS determines their individual sensitivity to the effects of VPA and its active metabolites [14], which can be assessed using

Các axit amin thơm (AAA) bao gồm phenylalanine, tryptophan và tyrosine. Vì vậy, AAAs có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh tiểu đường loại 2 trong một nghiên cứu liên quan đến bệnh nhân mắc bệnh MetS [5]. Trong một nghiên cứu gần đây, AAA đã được đề xuất là dấu ấn sinh học chuyển hóa MetS trong phân tích nước tiểu [205], nhưng chúng chưa được nghiên cứu trong VPA-MetS. Tuy nhiên, vai trò của AAAs trong rối loạn này rất thú vị và cần được nghiên cứu trong tương lai.

4.2.2. histidin

Histidine là một axit amin thiết yếu. Nó là tiền chất của một số hormone (ví dụ TSH) và các chất chuyển hóa đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh chức năng thận, dẫn truyền thần kinh, bài tiết dạ dày và miễn dịch. Histidine có các đặc tính axit-bazơ độc đáo và là gốc xúc tác phổ biến trong nhiều enzym, cũng như đối với các protein và enzym phối hợp các ion kim loại. Một ví dụ về sự tham gia của histidine như một dư lượng xúc tác là serine esterase như trypsin, chymotrypsin, acetylcholinesterase và các enzym khác nhau trong dòng thác đông máu. Nó hiện diện ở nhiều dạng khác nhau, bao gồm L-histidine tự do, Nα-acetylhistidine, trong cơ thể con người. Histidine có tác dụng chống viêm, chống oxy hóa và chống tiết dịch quan trọng trong cơ thể con người. Histidine được bài tiết qua nước tiểu. Mức nước tiểu thấp của nó đã được đề xuất như một dấu ấn sinh học tiềm năng của MetS. Sự giảm bài tiết histidine có liên quan đến sự thay đổi mức độ của cả phối tử imidazoline nội sinh và thụ thể α2-adrenergic, và sự phát triển của tăng huyết áp động mạch [5,205]. Vai trò của histidine như một dấu ấn sinh học tiết niệu tiềm năng đối với VPA-MetS cần được nghiên cứu thêm trong tương lai.

4.3. Axit hữu cơ Axit 4-Hydroxyphenylpyruvic

Như đã biết, axit 4-hydroxyphenylpyruvic (4-HPPA) là chất trung gian trong chuyển hóa tyrosine. Sự gia tăng 4-HPPA trong máu và nước tiểu có thể được coi là một dấu hiệu của bệnh tyrosinemia [206]. 4-HPPA cũng được coi là dấu ấn sinh học của MetS [205,207–209], nhưng vai trò của dấu ấn sinh học này là trong giai đoạn đầu của nghiên cứu VPA-MetS.

5. Thảo luận

Như bạn đã biết, VPA là một loại thuốc chống co giật và ổn định tâm trạng để điều trị lâu dài, được sử dụng rộng rãi trong thực tế lâm sàng. Tuy nhiên, VPA có một số tác dụng phụ về chuyển hóa và nội tiết như tăng cân, tăng insulin máu, thay đổi hormone giới tính, rối loạn lipid máu, tăng leptin máu, v.v. cô đơn. Tầm quan trọng của vấn đề này trong thần kinh học và tâm thần học hiện đại là do nguy cơ phát triển các bệnh nội tiết và tim mạch nghiêm trọng, sự phát triển của chúng có thể dẫn đến VPA-MetS. Thật không may, việc chẩn đoán sớm VPA-MetS trong thực hành lâm sàng thực sự là khó khăn vì các thuật toán chẩn đoán ADR này chưa được phát triển và không có bảng dấu ấn sinh học nào được công nhận rộng rãi trong dịch sinh học, chủ yếu là trong máu và nước tiểu. Bộ chuyển hóa ở bệnh nhân mắc VPA-MetS xác định độ nhạy cảm của từng cá nhân họ đối với tác dụng của VPA và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó [14], có thể đánh giá bằng cách sử dụng máu (huyết thanh và huyết tương) và dấu ấn sinh học nước tiểu.

blood (serum and plasma) and urinary biomarkers .

It is known that the metabolome is a set of chemicals with small molecules in the body, but is also the functional state of the body and provides a multifaceted reading of the total activity of endogenous (cellular) and exogenous (environmental) processes [210].

Changes in the metabolome in patients receiving long-term VPA include a set of changes in the level of metabolic biomarkers in biological fluids and various organs and tissues of the body, including peptides, lipids, amino acids, nucleic acids, carbohydrates, biogenic amines, vitamins, and minerals. Such changes in the metabolome can not only significantly affect the disease phenotype, but also the expected therapeutic response to VPA and significantly affect post-translational processes, including secondary transcriptome and proteome changes in patients with neurological diseases and psychiatric disorders.

Some components of the metabolome in general, and with VPA in particular, fluctuate rapidly and markedly depending on exposure to biological and environmental factors. Factors known to affect the metabolome include the transcriptome, which includes the set of all transcripts synthesized by a single cell or group of cells, including non-coding ribonucleic acid (RNA); a proteome, which is a set of body proteins produced by a cell, tissue, or organism; and genome, namely a set of hereditary factors [5] (Figure 3), as well as age, sex, drugs, diet, time of day, menstrual cycle, and stress. Depending on metabolome changes, a patient taking VPA may or may not develop VPA-MetS. This review can help the practicing neurologist, psychiatrist, internist, and/or endocrinologist to predict and diagnose VPA-MetS based on the study of blood and urinary metabolic biomarkers, which is of undoubted clinical interest. Although, it should be recognized that VPA-MetS active screening needs further development and a wider application in real clinical practice.

Three types of VPA-MetS development can be distinguished based on the absence or presence of blood (serum and/or plasma) and urinary biomarkers in patients who receive long-term valproate (3 months or more): certain, probable, and possible (Figures 4 and 5). In addition, a genetic predisposition to both the development of VPA-MetS and the development of some of its components, including weight gain, arterial hypertension, hypercholesterolemia, and hyperglycemia, plays an important role in changing the metabolome in patients taking valproates for a long time. Through the study of the genetic biomarkers of VPA-MetS at the initial stage of its development, although based on the results of previous studies and information in open databases, it is possible to depict the contribution of the most studied candidate genes that are probably associated with a high risk of developing VPA-MetS (Figure 6). Undoubtedly, the study of these genetic biomarkers, along with the metabolic biomarkers of VPA-MetS presented in this review, will become a new direction of “pharmacogenetic informed pharmacometabolomics” [14] in the future.

The pharmacogenetic testing (PGx) of the non-functional and low-functional alleles of single-nucleotide variants of genes

Được biết, bộ chuyển hóa là một tập hợp các hóa chất có phân tử nhỏ trong cơ thể, nhưng cũng là trạng thái chức năng của cơ thể và cung cấp cách đọc nhiều mặt về toàn bộ hoạt động của các quá trình nội sinh (tế bào) và ngoại sinh (môi trường) [210] .

Những thay đổi trong bộ chuyển hóa ở những bệnh nhân dùng VPA dài hạn bao gồm một tập hợp các thay đổi về mức độ của các dấu ấn sinh học chuyển hóa trong chất lỏng sinh học và các cơ quan và mô khác nhau của cơ thể, bao gồm peptide, lipid, axit amin, axit nucleic, carbohydrate, amin sinh học, vitamin và các khoáng chất. Những thay đổi như vậy trong bộ chuyển hóa không chỉ ảnh hưởng đáng kể đến kiểu hình bệnh mà còn cả đáp ứng điều trị dự kiến đối với VPA và ảnh hưởng đáng kể đến các quá trình hậu dịch mã, bao gồm thay đổi phiên mã thứ cấp và hệ protein ở bệnh nhân mắc bệnh thần kinh và rối loạn tâm thần.

Một số thành phần của bộ chuyển hóa nói chung và với VPA nói riêng dao động nhanh chóng và rõ rệt tùy thuộc vào việc tiếp xúc với các yếu tố sinh học và môi trường. Các yếu tố được biết là ảnh hưởng đến bộ chuyển hóa bao gồm bộ phiên mã, bao gồm tập hợp tất cả các bản phiên mã được tổng hợp bởi một tế bào hoặc một nhóm tế bào, bao gồm axit ribonucleic không mã hóa (RNA); một hệ protein, là một tập hợp các protein cơ thể được tạo ra bởi một tế bào, mô hoặc sinh vật; và bộ gen, cụ thể là một tập hợp các yếu tố di truyền [5] (Hình 3), cũng như tuổi tác, giới tính, thuốc, chế độ ăn uống, thời gian trong ngày, chu kỳ kinh nguyệt và căng thẳng. Tùy thuộc vào những thay đổi của hệ chuyển hóa, một bệnh nhân dùng VPA có thể hoặc không thể phát triển VPA-MetS. Đánh giá này có thể giúp bác sĩ thần kinh, bác sĩ tâm thần, bác sĩ nội khoa và/hoặc bác sĩ nội tiết thực hành dự đoán và chẩn đoán VPA-MetS dựa trên nghiên cứu về các dấu ấn sinh học chuyển hóa trong máu và nước tiểu, đây là điều chắc chắn được quan tâm trên lâm sàng. Mặc dù vậy, cần phải thừa nhận rằng sàng lọc tích cực VPA-MetS cần được phát triển hơn nữa và ứng dụng rộng rãi hơn trong thực hành lâm sàng thực tế.

Ba loại phát triển VPA-MetS có thể được phân biệt dựa trên sự vắng mặt hoặc có mặt của máu (huyết thanh và/hoặc huyết tương) và dấu ấn sinh học nước tiểu ở những bệnh nhân dùng valproate dài hạn (3 tháng trở lên): chắc chắn, có thể xảy ra và có thể (Hình 4 và 5). Ngoài ra, khuynh hướng di truyền đối với cả sự phát triển của VPA-MetS và sự phát triển của một số thành phần của nó, bao gồm tăng cân, tăng huyết áp động mạch, tăng cholesterol máu và tăng đường huyết, đóng một vai trò quan trọng trong việc thay đổi hệ thống chuyển hóa ở những bệnh nhân dùng valproate trong thời gian dài. thời gian. Thông qua nghiên cứu về dấu ấn sinh học di truyền của VPA-MetS ở giai đoạn phát triển ban đầu, mặc dù dựa trên kết quả của các nghiên cứu trước đây và thông tin trong cơ sở dữ liệu mở, có thể mô tả sự đóng góp của các gen ứng cử viên được nghiên cứu nhiều nhất có thể liên quan đến có nguy cơ phát triển VPA-MetS cao (Hình 6). Không còn nghi ngờ gì nữa, nghiên cứu về các dấu ấn sinh học di truyền này, cùng với các dấu ấn sinh học chuyển hóa của VPA-MetS được trình bày trong tổng quan này, sẽ trở thành một hướng mới của “dược lý chuyển hóa thông tin dược động học” [14] trong tương lai.

Thử nghiệm dược động học (PGx) của các alen không có chức năng và chức năng thấp của các biến thể gen đơn nucleotide

encoding key enzymes of P-oxidation, acetylation (mitochondrial oxidation or beta-oxidation), and glucuronidation of VPA may provide another clue to the genetic predisposition to the development of VPA-MetS due to the accumulation of VPA and its active metabolites in the blood, despite the intake of low and medium doses of this anticonvulsant [14,16].

In general, future trials are needed to: (i) establish the effect of the long-term use of VPA on the prevention and risk of developing MetS, depending on the age and gender of patients; (ii) compare the long-term effects of VPA on changes in the blood (serum and plasma) biomarkers of MetS, as well as the potential synergistic or antagonizing effect presented in this narrative review of VPA-MetS biomarkers and VPA metabolites (therapeutic and toxic) in the human body on the metabolic effects caused by VPA; (iii) continue to study the mechanisms by which various laboratory diagnostic methods can increase the sensitivity and specificity of VPA-MetS biomarkers and help the practitioner (neurologist, psychiatrist) to prevent the development of VPA-MetS in patients; (iv) to study the potential of environmental factors and lifestyle (nutrition, physical activity, smoking, etc.) of patients taking VPA, which may further increase or decrease the risk of developing VPA-MetS; and (v) to give an idea of genetic and non-genetic factors and tips that will help to optimize a personalized approach to the long-term use VPA and the monitoring of VPA-MetS in patients with neurological diseases and mental disorders, depending on their individual risk.

6. Limitation

In general, we have not found large multicenter studies of VPA-MetS or a sufficient number of single-center studies with a similar design. Other limitations of this narrative review are the lack of information about the frequency of occurrence of VPA-MetS. This is due to the difference in the design of the studies we analyzed, including: (a) the age of the patients (children and/or adults), which significantly affects not only the metabolic rate and elimination of VPA, but also the risk of drug-induced metabolic disorders; (b) the gender of patients, which can affect the rate of fatty acid metabolism, including VPA (although a number of studies have shown that female sex increases the risk of developing VPA-MetS); (c) the type of psychopharmacotherapy (monotherapy with valproates, co-administration with other anticonvulsants, co-administration with antipsychotics, or co-administration with normotimics), which can affect the metabolism of VPA due to drug interaction and thereby increase or decrease the level of its active metabolites in the blood; (d) the duration of taking VPA (from 1 year to several years), which undoubtedly can affect the frequency of development of VPA-MetS; (e) the dose of VPA varied depending on the age of patients and neurological disease (more often, epilepsy) or mental disorder (more often, bipolar disorder and schizophrenia), although a high dose of valproates probably has the greatest adverse effect on metabolic processes in the human body and the risk of developing VPA-MetS; (f) therapeutic drug monitoring was not carried out in most of the publications we analyzed, although peak and residual (minimal) levels of VPA in the blood (serum and plasma) may affect changes in the level of the VPA-MetS biomarkers presented in this review; and (g) the

mã hóa các enzyme quan trọng của quá trình oxy hóa P, acetyl hóa (oxy hóa ty thể hoặc oxy hóa beta) và glucuronid hóa VPA có thể cung cấp một manh mối khác về khuynh hướng di truyền đối với sự phát triển của VPA-MetS do sự tích tụ VPA và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó trong máu , mặc dù đã uống liều thấp và trung bình thuốc chống co giật này [14,16].

Nói chung, các thử nghiệm trong tương lai là cần thiết để: (i) thiết lập tác dụng của việc sử dụng VPA lâu dài đối với việc ngăn ngừa và nguy cơ phát triển MetS, tùy thuộc vào độ tuổi và giới của bệnh nhân; (ii) so sánh tác dụng lâu dài của VPA đối với những thay đổi về dấu ấn sinh học trong huyết thanh và huyết tương của MetS, cũng như tác dụng hiệp đồng hoặc đối kháng tiềm ẩn được trình bày trong bài này về dấu ấn sinh học VPA-MetS và các chất chuyển hóa VPA (điều trị và độc) trong cơ thể người về tác động chuyển hóa do VPA gây ra; (iii) tiếp tục nghiên cứu các cơ chế mà các phương pháp chẩn đoán trong phòng thí nghiệm khác nhau có thể làm tăng độ nhạy và độ đặc hiệu của các dấu ấn sinh học VPA-MetS và giúp người hành nghề (bác sĩ thần kinh, bác sĩ tâm thần) ngăn chặn sự phát triển của VPA-MetS ở bệnh nhân; (iv) nghiên cứu tiềm năng của các yếu tố môi trường và lối sống (dinh dưỡng, hoạt động thể chất, hút thuốc, v.v.) của bệnh nhân dùng VPA, có thể làm tăng hoặc giảm thêm nguy cơ phát triển VPA-MetS; và (v) đưa ra ý tưởng về các yếu tố di truyền và không di truyền cũng như các mẹo giúp tối ưu hóa cách tiếp cận được cá nhân hóa đối với VPA sử dụng lâu dài và theo dõi VPA-MetS ở bệnh nhân mắc các bệnh thần kinh và rối loạn tâm thần, tùy thuộc vào rủi ro cá nhân của họ.

6. Hạn chế

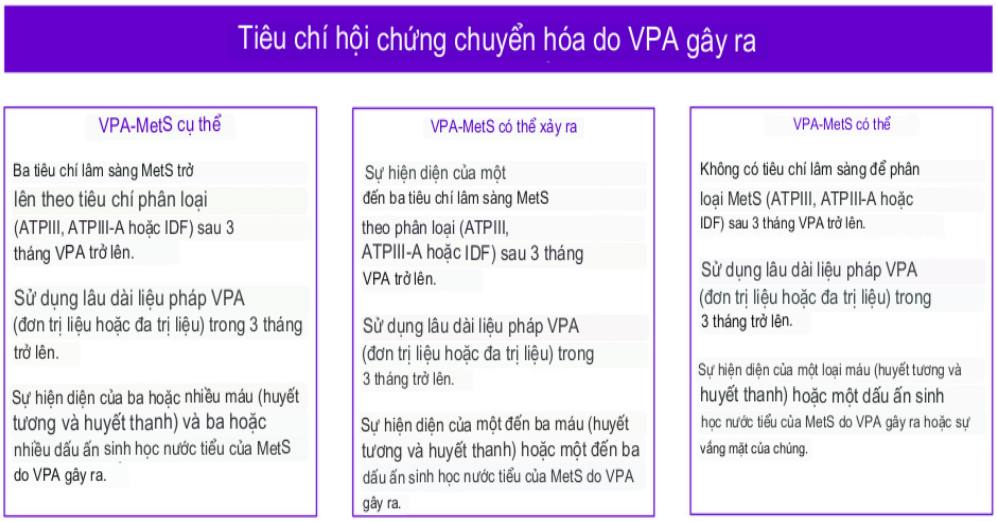
Nói chung, không tìm thấy các nghiên cứu đa trung tâm lớn về VPA-MetS hoặc đủ số lượng các nghiên cứu đơn trung tâm có thiết kế tương tự. Những hạn chế khác của đánh giá là thiếu thông tin về tần suất xuất hiện của VPA-MetS. Điều này là do sự khác biệt trong thiết kế của các nghiên cứu mà chúng tôi đã phân tích, bao gồm: (a) tuổi của bệnh nhân (trẻ em và/hoặc người lớn), không chỉ ảnh hưởng đáng kể đến tốc độ chuyển hóa và loại bỏ VPA mà còn cả nguy cơ rối loạn chuyển hóa do thuốc; (b) giới của bệnh nhân, có thể ảnh hưởng đến tốc độ chuyển hóa axit béo, bao gồm cả VPA (mặc dù một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng giới tính nữ làm tăng nguy cơ phát triển VPA-MetS); (c) loại liệu pháp tâm thần dược (đơn trị liệu với valproate, dùng đồng thời với các thuốc chống co giật khác, dùng đồng thời với thuốc chống loạn thần, hoặc dùng đồng thời với thuốc Normotimics), có thể ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa của VPA do tương tác thuốc và do đó làm tăng hoặc giảm mức độ các chất chuyển hóa hoạt động của nó trong máu; (d) thời gian dùng VPA (từ 1 năm đến vài năm), chắc chắn có thể ảnh hưởng đến tần suất phát triển VPA-MetS; (e) liều lượng VPA thay đổi tùy thuộc vào độ tuổi của bệnh nhân và bệnh thần kinh (thường xuyên hơn là động kinh) hoặc rối loạn tâm thần (thường xuyên hơn là rối loạn lưỡng cực và tâm thần phân liệt), mặc dù liều cao valproate có thể có tác dụng phụ lớn nhất về quá trình trao đổi chất trong cơ thể con người và nguy cơ phát triển VPA-MetS; (f) theo dõi thuốc điều trị không được thực hiện trong hầu hết các ấn phẩm mà chúng tôi đã phân tích, mặc dù nồng độ VPA cao nhất và còn lại (tối thiểu) trong máu (huyết thanh và huyết tương) có thể ảnh hưởng đến những thay đổi về mức độ của các dấu ấn sinh học VPA-MetS được trình bày trong đánh giá này; và (g) các

genetic predisposition that can affect both the frequency of development of the components and the frequency of VPA-MetS in general. Undoubtedly, all of the above limitations of this review indicate the need for further study of the problem of VPA-MetS in the future and explain the need for large multicenter studies of this ADR with a single and well-planned design. We recognize that there are currently more questions about VPA-MetS than there are answers.

7. Conclusions

The development of new technologies for the laboratory diagnostics of recent decades and their introduction into clinical practice allow not only a fresh look at the pathophysiological mechanisms of metabolic disorders in patients with neurological diseases and mental disorders taking valproates for a long time, but also to help significantly expand the monitoring capabilities of specific, probable, and possible VPA-MetS. One of the important aspects mentioned in recent studies, but not discussed in this narrative review, is a genetic predisposition that affects VPA and the symptoms of VPA-MetS (obesity, arterial hypertension, hyperglycemia, insulin resistance, and hypercholesterolemia). Obviously, not all patients with neurological diseases and mental disorders taking valproates will have VPA-MetS. However, the study of the patient's metabotype, based on the analysis of blood (serum and plasma) and urinary biomarkers of VPA-MetS, will optimize therapeutic strategies for the management of patients with neurological diseases and mental disorders in the future.

khuynh hướng di truyền có thể ảnh hưởng đến cả tần suất phát triển của các thành phần và tần suất của VPA-MetS nói chung. Không còn nghi ngờ gì nữa, tất cả những hạn chế trên của tổng quan này cho thấy sự cần thiết phải nghiên cứu thêm về vấn đề VPA-MetS trong tương lai và giải thích sự cần thiết của các nghiên cứu đa trung tâm lớn về ADR này với một thiết kế duy nhất và được lên kế hoạch tốt. Chúng tôi nhận thấy rằng hiện có nhiều câu hỏi về VPA-MetS hơn là câu trả lời.

7. Kết luận

Sự phát triển của các công nghệ mới để chẩn đoán trong phòng thí nghiệm trong những thập kỷ gần đây và việc đưa chúng vào thực hành lâm sàng không chỉ cho phép có cái nhìn mới về cơ chế sinh lý bệnh của rối loạn chuyển hóa ở bệnh nhân mắc bệnh thần kinh và rối loạn tâm thần dùng valproate trong thời gian dài mà còn giúp ích mở rộng đáng kể khả năng giám sát của VPA-MetS cụ thể, có thể xảy ra và có thể xảy ra. Một trong những khía cạnh quan trọng được đề cập trong các nghiên cứu gần đây, nhưng không được thảo luận trong bài đánh giá tường thuật này, là khuynh hướng di truyền ảnh hưởng đến VPA và các triệu chứng của VPA-MetS (béo phì, tăng huyết áp động mạch, tăng đường huyết, kháng insulin và tăng cholesterol máu). Rõ ràng, không phải tất cả bệnh nhân mắc các bệnh thần kinh và rối loạn tâm thần dùng valproate đều sẽ mắc VPA-MetS. Tuy nhiên, nghiên cứu về kiểu mẫu của bệnh nhân, dựa trên phân tích máu (huyết thanh và huyết tương) và dấu ấn sinh học nước tiểu của VPA-MetS, sẽ tối ưu hóa các chiến lược điều trị để quản lý bệnh nhân mắc bệnh thần kinh và rối loạn tâm thần trong tương lai.